(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0160584
(43) 공개일자 2022년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7033142
(22) 출원일자(국제) 2021년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/020291
(87) 국제공개번호 WO 2021/174198
국제공개일자 2021년09월02일
(30) 우선권주장
62/983,374 2020년02월28일 미국(US)

(71) 출원인
더 브리검 앤드 우먼즈 하스피털, 인크.
미국 02115 메사추세츠주 보스턴 프란시스 스트리트 75
(72) 발명자
유, 폴 비.
미국 02114 매사추세츠 보스톤 코즈웨이 스트리트 234 #1012
트론콘, 루카
미국 02446 매사추세츠 브루클라인 몬마우스 스트리트 101 #305
킴, 스테파니
미국 02446 매사추세츠 브루클라인 몬마우스 스트리트 101 #305
(74) 대리인
양영준, 김영

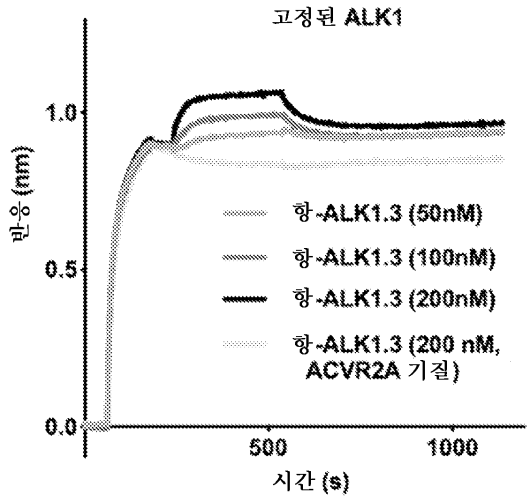
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **다중-특이적 항체를 통한 형질전환 성장 인자 베타 슈퍼패밀리 신호전달의 선택적 조정**

(57) 요 약

헤테로머 복합체를 사용하여 BMP/TGFβ 신호전달을 선택적으로 표적화하기 위한, 바람직하게는 BMP 유형 I 및 유형 II 수용체의 세포외 도메인을 표적화하는 단일 쇄 가변 도메인 (scFv) 항체 (Ab)를 포함하는 조성물 및 방법.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/35 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 하기를 포함하는 다중- 또는 이중-특이적 항체 분자이며:

골 형태발생 단백질 수용체 (BMPR) 유형 I (BMPRI)에 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및

골 형태발생 단백질 수용체 (BMPR) 유형 II (BMPRII)에 결합하는 제2 항원 결합 도메인,

여기서, 제1 및 제2 항원 결합 도메인은 가요성 링커에 의해 함께 연결되고, 임의의 순서일 수 있고,

각각의 항원 결합 도메인은 그가 결합하는 BMPR을 인식할 수 있고,

바람직하게는 각각의 항원 결합 도메인은 scFv인

다중- 또는 이중-특이적 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 세포에 대한 항체 분자의 결합이 BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 신호전달을 개시하는 것인 항체 분자.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK1 (ACVRL1); ALK2 (ACVR1A); ALK3 (BMPR1A); ALK4 (ACVR1B); ALK5 (TGFBR1); ALK6 (BMPR1B); 또는 ALK7 (ACVR1C)로 이루어진 군으로부터 선택된 BMPRI에 결합하는 것인 항체 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK1에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:146, 148, 150, 또는 152와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 5

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK2에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 160, 162, 164, 166, 또는 168의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:160, 162, 164, 166, 또는 168과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 6

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK3에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 156 또는 158의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:156 또는 158과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 7

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK4에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:178의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는

서열식별번호:178과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 8

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK6에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:180의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:180과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 9

제3항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 ALK7에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 10

제1항에 있어서, 제2 항원 결합 도메인이 ACTRIIA (ACVR2A); ACTRIIB (ACVR2B); BMPRII (BMPR2); TGFBRII (TGFBR2); 또는 AMHRII (AMHR2)로 이루어진 군으로부터 선택된 BMPRII에 결합하는 것인 항체 분자.

청구항 11

제10항에 있어서, 제2 항원 결합 도메인이 BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:154 또는 212의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 154 또는 212과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 12

제10항에 있어서, 제2 항원 결합 도메인이 ACTRIIA (ACVR2A)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:170 및 172의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:170 또는 172와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 13

제10항에 있어서, 제2 항원 결합 도메인이 ACTRIIB (ACVR2B)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:174 또는 176의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:174 또는 176과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 14

제1항에 있어서,

(i) 제1 항원 결합 도메인이 BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

(ii) 제1 항원 결합 도메인이 ACVR2A에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

(iii) 제1 항원 결합 도메인이 ACVR2B에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

(iv) 제1 항원 결합 도메인이 TGFBR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을

포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

(v) 제1 항원 결합 도메인이 AMHR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 15

ALK1에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 16

ALK2에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:160, 162, 164, 166, 또는 168의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 160, 162, 164, 166, 또는 168과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 17

ALK3에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:156 또는 158의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:156 또는 158과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 18

ALK4에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:178의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:178과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 19

ALK6에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:180의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:180과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 20

ALK7에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 21

BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:154 또는 212의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 154 또는 212과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 22

ACTRIIA (ACVR2A)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:170 또는 172의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:170 및 172와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 23

ACTRIIB (ACVR2B)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:174 또는 176의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:174 또는 176과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 혈관 상태의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이며, 임의적으로 혈관 상태가 폐 동맥 고혈압 또는 유전성 출혈성 모세혈관확장증 (HHT) 증후군인 항체 분자, 또는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 혈관 누출 증후군의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이며, 임의적으로 폐 혈관 누출 증후군이 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 또는 급성 폐 손상 (ALI)인 항체 분자, 또는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 결핍성 간내 BMP9 신호전달을 가진 대상체에서 간 섬유증의 치료 방법에서 사용하기 위한 항체 분자, 또는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

청구항 27

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 코딩하는 핵산.

청구항 28

제11항의 핵산을 포함하고, 임의적으로 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 발현하는 숙주 세포.

청구항 29

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 제약 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 치료 유효량을 혈관 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈관 상태를 치료하는 방법이며, 임의적으로 혈관 상태는 폐 동맥 고혈압 또는 유전성 출혈성 모세혈관확장증 (HHT) 증후군인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 치료 유효량을 폐 혈관 누출 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 폐 혈관 누출 증후군을 치료하는 방법이며, 임의적으로 폐 혈관 누출 증후군은 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 또는 급성 폐 손상 (ALI)인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 치료 유효량을 간 섬유증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 결핍성 간내 BMP9 신호전달을 가진 대상체에서 간 섬유증을 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2020년 2월 28일에 출원한 미국 가특허 출원 일련 번호 62/983,374를 우선권으로 주장한다. 그의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 연반 정부의 지원을 받은 연구 또는 개발

[0004] 본 발명은 국립 보건원에 의해 수여된 승인 번호 AR057374 및 HL131910하에 정부 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정한 권리를 갖는다.

[0005] 기술분야

[0006] 임의적으로 BMP 유형 I 및 유형 II 수용체의 세포외 도메인을 표적화하는 단일 쇄 가변 도메인 (scFv) 항체 (Ab)의 헤테로머 복합체를 사용하여 골 형태발생 단백질 (BMP) / 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-β) 신호전달을 선택적으로 표적화하는 조성물 및 방법이 본원에 기재된다.

배 경 기 술

[0007] BMP/TGF-베타/액티빈/성장 분화 인자 (GDF) 신호전달 경로는 발달 패턴화, 및 출생후 조직 리모델링을 광범위하게 조절한다 (Waite and Eng, Nat Rev Genet. 2003 Oct;4(10):763-73). 이 경로의 33 가지 공지된 리간드는 세포 표면 상의 5 가지의 구성적 활성 유형 II 및 7 가지의 조건부 활성 유형 I 수용체와 상호작용하여, 하류 신호전달을 개시한다. 이 2-수용체 신호전달 시스템은 각각 제한된 수의 리간드에 반응하는 수용체 쌍에서 조합 다양성 (적어도 5 x 7 가지의 잠재적인 이종사량체 복합체)을 부여한다. 이 신호전달의 생리학적 결과는 조직 및 시공간적 맥락에 크게 의존하며, 골 형성 또는 섬유증의 조정, 및 더욱 일반적으로 세포 가소성, 세포 비대, 세포 증식, 및 아폽토시스의 조절을 포함한다. 재조합 BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 리간드는 다양한 질환 상태의 치료를 위해, 또는 조직 공학 적용을 위해 치료적으로 사용될 수 있다. 그러나, 이들 여러 리간드는 순환에서 짧은 반감기를 가질 수 있고, 헤파린 결합 도메인을 통해 세포외 매트릭스에서 격리되어, 표적 조직으로의 전달을 어렵게 만들 수 있다.

[0008] TGF-베타 신호전달은 신호전달을 개시하기 위해 다량체 복합체에서 유형 I 및 유형 II 수용체의 가교를 필요로 한다. 이량체 리간드 분자는 유형 II 및 유형 I 수용체의 헤테로머 복합체의 조립을 용이하게 하고, 유형 II 수용체의 구성적 활성 키나제 도메인은 트랜스-인산화하고, 유형 I 수용체의 키나제 도메인을 활성화시킨다. 이어서, 유형 I 수용체는 SMAD를 비롯한 다중 신호전달 캐스케이드를 통해 신호전달을 모방할 수 있다. SMAD는 초파리 유전자 '데카펜타플렉 유전자에 대한 모체(mothers against decapentaplegic)' (Mad) 및 씨. 엘레간스 (C. elegans) 유전자 Sma의 유전자 생성물과 유사한 단백질의 패밀리이며; SMAD에는 BMP, 액티빈, GDF, 및 TGF-리간드의 기능을 매개하는 이펙터 단백질이 포함된다. TGF-베타 및 여러 액티빈 및 GDF 리간드의 하류에 있는 SMAD 2 및 3, 및 대부분의 BMP 리간드 및 일부 GDF 리간드의 하류에 있는 SMAD 1, 5, 및 9를 포함하는 이들 SMADS는 유형 I 수용체 키나제에 의해 그들의 C-말단에서 인산화된 다음, 세포 핵에서 선택적으로 유지되어 유전자 전사 활성을 조절한다. BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 수용체 복합체에 의해 표적화되는 다른 신호전달 경로에는 MAP 키나제, PI3K/Akt, 단백질 키나제 G, 및 다른 신호 변환 캐스케이드가 포함된다. 광범위하게, 이들 리간드, 수용체, 및 그들의 하류 이펙터 신호는 세포 성장, 아폽토시스, 분화, 및 가소성을 조정하는 기능을 갖는다. 이들 리간드, 그들의 수용체, 공동-수용체, 및 길항제는 발달 패턴화 및 조직 리모델링에 필수적인 시공간적 구배를 코딩하는 역할을 한다. 이들 리간드 및 수용체는 또한 철 항상성을 비롯하여 성숙한 유기체에서 생리학을 조절하는 기능을 한다. 이들 리간드 및 수용체는 다기능성 성장 인자 시토카인으로 고려된다.

발명의 내용

[0009] BMP/TGFβ 조합 2-수용체 시스템은 세포 신호전달의 기능적 특이성 및 시공간적 조절을 허용한다. 기능은 SMAD (SMAD1/5/9 대 SMAD2/3) 및 비-SMAD (즉, 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK), 포스포이노시티드 3-키나제

(PI3K), 및/또는 단백질 키나제 G (PKG)) 이펙터 경로의 활성화를 결정하는 유형 II 및 유형 I 수용체의 특이적 쌍 형성에 의해 결정된다. 유형 II 및 유형 I 수용체의 발현은 조직-특이적이며, 동적으로 조절되어 상황-대응적 기능을 허용한다. BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 패밀리의 유형 I 및 유형 II 수용체의 세포외 도메인을 표적화하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 바람직하게는 단일 쇄 단편 가변 (scFv) 항체의 헤테로머 복합체를 사용하여 BMP/TGFβ 신호전달을 선택적으로 표적화하는 조성물 및 방법이 본원에 기재된다.

[0010] 따라서, 적어도 골 형태발생 단백질 수용체 (BMPR) 유형 I (BMPRI)에 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 골 형태발생 단백질 수용체 (BMPR) 유형 II (BMPRII)에 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 다중- 또는 이중-특이적 항체 분자가 본원에 제공되며, BMPRI 또는 BMPRII는 각각 BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 신호전달 경로의 임의의 유형 I 및 유형 II 수용체를 지칭하는 것으로 간주될 수 있고, 제1 및 제2 항원 결합 도메인은 가요성 링커에 의해 함께 연결되고, 각각의 항원 결합 도메인은 그가 결합하는 BMPR을 효능화할 수 있으며, 바람직하게는 각각의 항원 결합 도메인은 scFv이다. 제1 및 제2 항원 결합 도메인은 분자에서 임의의 순서로 존재할 수 있고, 예를 들어 분자는 N-말단- 제1 도메인 - 링커 - 제2 도메인 - C 말단, 또는 N-말단- 제2 도메인 - 링커 - 제1 도메인 - C 말단을 포함할 수 있다 (예를 들어, 도 10a-d 참고). 일부 실시양태에서, BMPRII 항원 결합 도메인은 BMPRI 항원 결합 도메인에 대해 N-말단에 있다. 분자 내에서 임의의 순서로 존재하는 항원 결합 도메인과 함께 가요성 링커 도메인에 의해 분리된 제1 및 제2 항원 결합 도메인으로 구성된 사량체 이상의 (예를 들어, 육량체, 팔량체, 십량체 또는 그 초과) 다량체 어레이 또한 제공된다. 일반적으로, 도메인은 쌍으로, 예를 들어 각각의 BMPRII 결합 도메인에 대해 1개의 BMPRI 결합 도메인으로 존재하지만, 비는 예를 들어 1:1 내지 2:1 내지 3:1 또는 그 초과로 다양할 수 있다 (어느 방향으로든).

[0011] 일부 실시양태에서, 항체 분자와 세포의 결합은 BMP/TGF-베타/액티빈/GDF 신호전달을 개시한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 예를 들어 ALK1 (액티빈 A 수용체 유사 유형 1, 또는 ACVRL1로도 공지됨); ALK2 (ACVR1A); ALK3 (BMPR1A); ALK4 (ACVR1B); ALK5 (TGFBR1); ALK6 (BMPR1B); 또는 ALK7 (ACVR1C)로 이루어진 군으로부터 선택된 BMPRI에 결합한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK1에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:146, 148, 150, 또는 152와 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK2에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 160, 162, 164, 166, 또는 168의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:160, 162, 164, 166, 또는 168과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK3에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 156 또는 158의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:156 또는 158과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK4에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:178의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:178과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK6에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:180의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:180과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK7에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 도메인은 ACTRIIA (ACVR2A); ACTRIIB (ACVR2B); BMPRII (BMPR2); TGFBRII

(TGFBR2); 또는 AMHRII (AMHR2)로 이루어진 군으로부터 선택된 BMPRII에 결합한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 도메인은 BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:154 또는 212의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 154 또는 212과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 도메인은 ACTRIIA (ACVR2A)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:170 및 172의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:170 또는 172와 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 도메인은 ACTRIIB (ACVR2B)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:174 또는 176의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:174 또는 176과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 항원 결합 도메인은 임의의 잠재적인 5 x 7 = 35 가지 조합물, 예를 들어, BMPR2 및 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 또는 ALK7; ACVR2A 및 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 또는 ALK7; ACVR2B 및 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 또는 ALK7; TGFBR2 및 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 또는 ALK7; 또는 AMHR2 및 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 또는 ALK7을 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에서:

[0025] (i) 제1 항원 결합 도메인이 BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

[0026] (ii) 제1 항원 결합 도메인이 ACVR2A에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

[0027] (iii) 제1 항원 결합 도메인이 ACVR2B에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

[0028] (iv) 제1 항원 결합 도메인이 TGFBR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나;

[0029] (v) 제1 항원 결합 도메인이 AMHR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하고/거나, 제2 항원 결합 도메인이 ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 및 ALK7에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함한다.

[0030] ALK1에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 146, 148, 150, 또는 152와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0031] ALK2에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:160, 162, 164, 166, 또는 168의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 160, 162, 164, 166, 또는 168과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0032] ALK3에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:156 또는 158의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:156 또는 158과 적어도 95% 동

일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0033] ALK4에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:178의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:178과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0034] ALK6에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:180의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:180과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0035] ALK7에 결합하고, 임의적으로 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:182, 184, 186, 또는 188과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0036] BMPR2에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:154 또는 212의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호: 154 또는 212과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0037] ACTRIIA (ACVR2A)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:170 또는 172의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:170 및 172와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0038] ACTRIIB (ACVR2B)에 결합하고, 표 1 또는 도 7의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 서열식별번호:174 또는 176의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 서열식별번호:174 또는 176과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또한 본원에 제공된다.

[0039] 본원에 기재된 항체 분자 및 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 임의적으로 제약상 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 추가로 제공된다.

[0040] 대상체에서 혈관 상태를 치료하기 위해, 더욱 일반적으로 폐 고혈압 (PH)을 치료하기 위해, 폐 혈관 누출 증후군을 치료하기 위해 및/또는 결핍성 간내 BMP9 신호전달을 가진 대상체에서 간 섬유증을 치료하기 위해 본원에 기재된 항체 분자 및 항체 또는 그의 항원 결합 부분 (또는 조성물)을 사용하는 방법 또한 본원에 제공되며, 임의적으로 혈관 상태는 폐 동맥 고혈압 (PAH) 또는 유전성 출혈성 모세혈관확장증 (HHT) 증후군이고; 임의적으로 폐 혈관 누출 증후군은 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 또는 급성 폐 손상 (ALI)이다. 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 ALK1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인은 BMPR2에 결합한다. 상기 방법은 본원에 기재된 항체 분자의 치료 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0041] 추가로, 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산, 핵산을 포함하고 임의적으로 항체 분자를 발현하는 숙주 세포가 본원에 제공된다.

[0042] 달리 정의되지 않는다면, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 발명에서 사용하기 위해 본원에 기재되지만; 관련 기술분야에 공지된 공지된 다른 적합한 방법 및 물질 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예시는 단지 설명을 위한 것이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 목록, 및 다른 참고문헌은 그들의 전문이 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 비롯한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0043] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면, 및 청구항으로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0044] **도 1a-d. ALK1 및 BMPR2에 대한 scFv 단백질의 결합.** (a-b) 옥텟 레드 생물층 간섭계 (BLI)는 고정된 ALK1에

대한 scFv 클론 ALK1.3 및 ALK1.8의 결합을 나타낸다. (c-d) BLI는 고정된 BMPR2에 대한 scFv 클론 BMPR2.12 및 BMPR2.23의 결합을 나타낸다.

도 2a-c. ALK1 및 BMPR2에 대한 scFv 단백질의 특이적 결합. (a) 옥텟 레드 생물층 간섭계 (BLI)는 ALK1에 대한 클론 ALK1.3 및 ALK1.8의 결합을 나타내지만, 클론 BMPR2.12 또는 BMPR2.23은 그렇지 않다. (b) 옥텟 레드 생물층 간섭계 (BLI)는 BMPR2에 대한 클론 BMPR2.12 및 BMPR2.23의 결합을 나타내지만, 클론 ALK1.3 또는 ALK1.8은 그렇지 않고; (c) 클론 ALK1.3, ALK1.8, BMPR2.12, 또는 BMPR2.23 중 어느 것도 고정된 ACVR2A에 결합하지 않는다.

도 3. ALK1 및 BMPR2에 대해 특이적인 scFv는 내피 세포에서 BMP9 결합을 억제한다. 다양한 scFv는 TIME (인간 텔로머라제 불멸화 미세혈관 내피 세포)에서 BMP 반응 요소 (BRE-루시페라제) 리포터 활성에 의해 측정되는 바와 같이 BMP9 리간드 트랩 ALK1-Fc와 비교하여 BMP9 (18 시간 동안 1 ng/mL) 매개된 전사 활성의 용량-의존적인 억제를 나타내었다.

도 4a-d. 비오틴화 scFv 클론은 ALK1 및 BMPR2에 대한 선택적 결합을 유지한다. (a) 스트렙타비딘-HRP에 의한 다양한 scFv 단백질의 이뮤노블롯은 25 Kd 종의 비오틴화를 확인시킨다. (b) BLI를 이용하여, 비변형된 및 비오틴화 scFv ALK1.3 둘 다 고정된 ALK1에 대한 결합을 나타내는 반면에, 비변형된 및 비오틴화 scFv BMPR2.12는 그렇지 않다. (c) BLI를 이용하여, 비변형된 및 비오틴화 scFv BMPR2.12 둘 다 고정된 BMPR2에 대한 결합을 나타내는 반면에, 비변형된 및 비오틴화 scFv ALK1.3은 그렇지 않다. (d) BLI를 이용하여, 비변형된 및 비오틴화 scFv ALK1.8 둘 다 고정된 ALK1에 대한 결합을 나타내는 반면에, 비변형된 및 비오틴화 scFv BMPR2.23은 그렇지 않다.

도 5. 비오틴화 scFV 클론 ALK1.8 및 BMPR2.12의 조립된 스트렙타비딘 복합체는 미세혈관 내피 세포에서 BMP 신호전달을 유도한다. 모노클로날 항-BMP9 중화 항체 (mAb3209, 10 ng/mL)로의 공동-처리에 의한 억제에 의해, 인간 폐 미세혈관 내피 세포 (PMVEC)를 BMP9 (1 ng/mL, 30', 37C)로 자극한 후에, 이뮤노블롯은 SMAD 1 및 3의 활성화를 나타내고, SMAD2에 대해서는 더 적은 정도로 나타낸다. 비오틴화 scFv 클론 ALK1.8 및 BMPR2.12의 등몰 혼합물 (각각 1 nm, 30', 37C)에 의한 세포의 처리는 스트렙타비딘 (1 μg/mL)의 부재하에서가 아니라 존재하에 SMAD 1 및 3의 활성화를 유도한다. 스트렙타비딘-조립된 비오틴화 ALK1.8:BMPR2.12 복합체에 의한 SMAD1/3의 활성화는 항-BMP9 중화 항체에 의한 공동-처리에 의해 억제되지 않았으며, 이는 리간드-독립적인 신호전달 활성을 시사한다.

도 6a-b. 비오틴화 scFv 클론 ALK1.8 및 BMPR2.12의 스트렙타비딘-조립된 복합체는 BMP9 리간드가 아니라 ALK1을 필요로 하는 방식으로 폐 미세혈관 내피 세포에서 SMAD1/3 신호전달을 유도한다. (a) *Acvr11-/-* (KO)이 아니라 야생형 (WT)의 배양된 뮤린 폐 미세혈관 내피 세포 (PMVEC)를 스트렙타비딘-조립된 (1 μg/mL) 비오틴화 ALK1.8:BMPR2.12 클론 (각각 1 nM)으로 처리한 결과, 이뮤노블롯에 의해 검정된 바와 같이 SMAD1/3 (30', 37C)이 활성화되었으며, 이는 ALK1 발현의 요건과 일치한다. 재조합 인간 BMP9 (rhBMP9, 1 ng/mL, 30', 37C)는 mAb3209에 의해 억제되는 방식으로 야생형 (WT) 및 *Acvr11* KO 세포에서 SMAD1/3의 활성화를 유도하였다. 대조적으로, 스트렙타비딘-조립된 비오틴화 ALK1.8:BMPR2.12 복합체의 활성은 mAb3209 (10 ng/mL)에 의해 억제되지 않았으며, 이는 다시 리간드-독립적인 신호전달과 일치한다. (b) 배양된 인간 폐 미세혈관 내피 세포 (PMVEC)에서 인-셀 웨스턴(In-Cell Western) 검정을 이용하는 인산화된 SMAD1/5의 정량적인 측정은 재조합 인간 BMP9 (rhBMP9), 및 스트렙타비딘-조립된 (1 μg/mL) 비오틴화 ALK1.8:BMPR2.12 (각각 1 nM) 복합체에 의한 SMAD1/5의 활성화를 나타내었다. BMP9/BMP10 리간드 트랩 ALK1-Fc에 의한 세포의 처리는 스트렙타비딘-조립된 ALK1.8/BMPR2.12 복합체-매개된 SMAD1/5 활성화는 억제하지 않았지만 BMP9-매개된 것은 억제하였다.

도 7. CDR 서열. 본원에 기재된 예시적인 항체 각각에 대한 중쇄 및 경쇄 서열이 도시되며, CDR 서열은 본원에 기재된 바와 같이 상이한 정의를 사용하여 확인된다.

도 8. TIME 세포에서 BMP 전사 활성. 지정된 이중-특이적 및 사중-특이적 구축물에 대한 시험관내 활성 검정 데이터. His-태그 부착된 이중-특이적 구축물은 사량체를 형성하도록 연결되지 않는다면 활성을 생성하지 않았다. IgG Fc 융합 이중-특이적 구축물은 디술피드 연결된 동종이량체로서 발현되어 항원 결합 도메인의 사량체를 형성할 때, 그대로 신호전달을 유도하였다.

도 9. 정맥내 재조합 인간 BMP9 및 4가 Fc 융합 분자는 마우스에서 생체내에서 BMP 전사 활성을 유도한다. Id1 유전자 전사 활성을 기반으로 하는 BMP 신호전달 활성은 식염수 (50 uL), 재조합 인간 BMP9 (rhBMP9, 50 uL 중 150 ug/kg), 또는 재조합 사량체 Fc 융합 단백질 ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc (50 uL 중 150 ug/kg)의

꼬리 정맥 주사 24 시간 후에 8-주령 마우스로부터의 전체 폐 조직에서 검정되었다. BMP9 또는 ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc의 주사는 전체 폐 조직에서 식염수와 비교하여 BMP 전사 활성에서의 증가를 유도하였다.

도 10a-f. 예시적인 구축물의 개략도. (a) 4가 또는 다가 신호전달 분자는 가요성 링커 영역에 의해 분리되고, 면역글로불린 G 불변 도메인 (IgG Fc)과의 융합 분자로서 발현되는 항-유형 I BMP 수용체 항원 결합 영역 및 항-유형 II BMP 수용체 항체 결합 영역을 포함할 수 있다. 항원 결합 영역은 교대로 있을 수 있고, 디술피드 결합을 통해 2개의 동일한 IgG Fc 융합 분자의 동종이량체 조합물에 의해 기능적 이종사량체를 형성할 수 있다. 대안적으로, 이종사량체는 2개의 상이한 IgG Fc 융합 분자의 이종이량체 조합물을 포함할 수 있고 (b), 각각은 유형 I 및 유형 II 항원 결합 영역의 독특한 조합물을 발현한다. 더 큰 다가 분자는 다양한 반복 또는 비-반복 서열로 및 상이한 개수로 발생하는 2개 초과의 항원 결합 영역을 포함할 수 있지만, 반드시 짝수의 항체 결합 영역을 갖는 것은 아니다 (c). 이들 분자는 동일한 IgG Fc 융합 분자의 동종이량체 조합물을 포함할 수 있거나, 또는 2개의 상이한 IgG Fc 융합 분자의 이종이량체 조합물을 포함할 수 있다 (d).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 액티빈 및 성장 및 분화 인자 (GDF) 패밀리의 리간드를 또한 포함하는 BMP/TGFβ 신호전달 경로는 기관형성, 배아 패턴 형성, 및 출생후 조직 리모델링 및 재생의 중요한 조절자로서의 역할을 한다. BMP/TGFβ/액티빈/GDF 신호전달 경로의 내인성 리간드는 무차별성, 몇몇 유형 II 및 유형 I 수용체에 대한 빈번한 결합, 및 별개의 기능적 결과를 갖는 다양한 리간드-수용체 신호전달 복합체의 형성을 나타낸다. 이들 리간드는 그들의 헤파린 결합 도메인에 의해 세포외 매트릭스에서 빈번하게 격리되어, 치료 분자로서 불량한 약동학을 나타낸다. 개별 유형 I 수용체를 표적화하는 단순한 기능 획득 및 상실 연구를 통해 연골발생 분화, 골발생 분화 및 골 질량 조절, 지방생성 분화, 섬유증, 및 건생성 분화에서 개별 리간드 및 수용체의 일반적인 역할을 확인하였지만,[4,5] 신호전달 복합체가 어떤 조직에서 이들 결과를 생성하는지와 연관된 결과가 모순되고 명확한 데이터가 없다. 이 패밀리에서 리간드 및 수용체 쌍의 조합 다양성은 BMP/TGFβ 패밀리 신호전달 입력을 세포 기능에 대해 포괄적으로 맵핑하려는 노력을 혼란스럽게 하였다.

[0046] 표면 BMP/TGF-b/액티빈/GDF 수용체의 세포외 도메인을 인식하여 그들의 이종이량체화를 촉진시키고 신호전달을 개시하는 조작된 이중-특이적 항체가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 순환에서 더욱 제한된 또는 더욱 연장된 반감기를 갖도록 C-말단 IgG Fc 도메인과 함께 또는 없이 발현될 수 있고, 표적 조직으로의 순환을 통해 전달될 수 있거나, 또는 특이적 조직을 표적화하기 위해 귀소 펩티드 또는 다른 귀소 분자에 결합할 수 있거나, 또는 특이적 조직의 생착 또는 성장을 촉진시키기 위해 고체 기질에 흡착 또는 결합될 수 있다.

[0047] 가요성 링커 영역에 의해 분리되고, 면역글로불린 G 불변 도메인 (IgG Fc, 여기서 Fc 도메인은 야생형 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 서열로부터의 것이거나, 또는 FcɣR-수용체에 대한 결합을 변경시키고, 보체 고정을 변경시키고, 항체-의존성 세포의 세포독성을 변경시키고, 이량체화 또는 다른 기능적 성질을 변경시키도록 변형된 서열로부터의 것임)과의 융합 분자로서 발현되는 항-유형 I BMP 수용체 항원 결합 영역 및 항-유형 II BMP 수용체 항체 결합 영역을 포함할 수 있는 4가 또는 다가 신호전달 분자 또한 기재된다. Fc 도메인을 조작하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 [Yang et al., Front Immunol. 2018 Jan 8;8:1860]을 참고한다. 항원 결합 영역은 교대로 있을 수 있고, 디술피드 결합을 통해 2개의 동일한 IgG Fc 융합 분자의 동종이량체 조합물에 의해 기능적 이종사량체를 형성할 수 있다 (도 10a). 대안적으로, 이종사량체는 2개의 상이한 IgG Fc 융합 분자의 이종이량체 조합물을 포함할 수 있고 (도 10b), 이들 각각은 유형 I 및 유형 II 항원 결합 영역의 독특한 조합물을 발현한다. 더 큰 다가 분자는 다양한 반복 또는 비-반복 서열로 및 상이한 개수로 발생하는 2개 초과의 항원 결합 영역을 포함할 수 있지만, 반드시 짝수의 항체 결합 영역을 갖는 것은 아니다 (도 10c). 이들 분자는 동일한 IgG Fc 융합 분자의 동종이량체 조합물을 포함할 수 있거나, 또는 2개의 상이한 IgG Fc 융합 분자의 이종이량체 조합물을 포함할 수 있다 (도 10d). 단일 쇄 다량체 신호전달 분자는 2가 또는 다가 그러나 더욱 전형적으로 4가 분자로서 교대의, 연속의 또는 회문식 형태로 및 반복 또는 비-반복 서열로 항-유형 I 및 항-유형 II 항원 결합 영역을 포함할 수 있다 (도 10e). 다량체 단일 쇄 신호전달 분자는 교대의, 연속의, 회문식 또는 비-반복 서열로 2 또는 4개 초과의 신호전달 분자를 포함할 수 있다. 이들 분자는 짝수의 항체 결합 영역을 포함할 가능성이 있지만, 반드시 그런 것은 아니다. 이들 단일 쇄 다량체 신호전달 분자는 또한 단량체 IgG Fc 융합 단백질로서 발현될 수 있다 (도 10f).

[0048] 따라서, 본원에 기재된 분자는 Fc 영역을 포함할 수 있다. IgG Fc CH3은 동종이량체화를 위해 필요하지만, 이는 특정한 임상적 적용을 위해 이를 방지하도록 변형될 수 있다. Fc 도메인을 조작하는 방법은 관련 기술분야

에 공지되어 있으며, 예를 들어 [Yang et al., Front Immunol. 2018 Jan 8;8:1860]을 참고한다. 대안적으로 또는 추가로, 본원의 분자는 특정한 세포, 조직 또는 기능적 맥락으로 그들의 표적화를 용이하게 하여, 예컨대 염증, 증식 또는 신생물 변화, 또는 단백질 발현, pH, 임의의 용질 또는 이온과 관련된 세포외 유체 조성, 세포외 매트릭스 발현, 글리코실화, 또는 글리코칼릭스 구조 또는 조성에서의 다른 질환-연관된 변화의 존재로 인한 변화를 발현하는 조직에 분자가 유지되게 하도록 다른 도메인을 포함할 수 있다.

[0049] 따라서, 사량체는 Fc 영역이 없는, 예를 들어 짧은 반감기 (바람직한 경우)를 갖는 단일 분자일 수 있다. 동종이량체 Fc 융합 또한 기재되며, 이들 각각의 Fc 쇄는 scFv의 이중-특이적 쌍을 갖는다. Fc 영역은 또한 임의의 사량체, 6량체, 8량체 등에 부가될 수 있다. 또한 Fc와 디술피드 연결된 사량체가 기재된다.

[0050] 이 경로의 수용체를 인식하는 조작된 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체를 이용하여 골 형태발생 단백질 (BMP), 액티빈, 성장 및 분화 인자 (GDF), 및 형질전환 성장 인자 (TGF)-베타 신호전달 슈퍼패밀리의 특이적 구성원의 선택적 효능작용, 신호전달 활성화, 또는 신호전달 조정 방법 또한 본원에 기재된다.

[0051] **I. 정의**

[0052] 단수 용어의 개체는 하나 이상의 해당 개체를 지칭하는 것임을 주목하며, 예를 들어 "항체"는 하나 이상의 항체를 나타내는 것으로 이해된다. 따라서, 단수 용어, "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 단수형 "폴리펩티드" 뿐만 아니라 복수형 "폴리펩티드들"을 포함하는 것으로 의도되며, 아미드 결합 (펩티드 결합으로도 공지됨)에 의해 선형으로 연결된 단량체 (아미노산)로 구성된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드"는 2개 이상의 아미노산의 임의의 쇄 또는 쇄들을 지칭하며, 특정한 길이의 생성물을 지칭하지는 않는다. 따라서, 펩티드, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, "단백질", "아미노산 쇄", 또는 2개 이상의 아미노산의 임의의 쇄 또는 쇄들을 지칭하기 위해 사용된 임의의 다른 용어는 "폴리펩티드"의 정의 내에 포함되고, 용어 "폴리펩티드"는 임의의 이들 용어 대신에 또는 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0054] 용어 "폴리펩티드"는 또한 폴리펩티드의 발현후 변형, 예컨대 비제한적으로 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 가수분해성 절단, 또는 비-천연 발생 아미노산에 의한 변형의 생성물을 지칭하는 것으로 의도된다. 폴리펩티드는 천연 생물학적 공급원으로부터 유래될 수 있거나 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있지만, 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역되는 것은 아니다. 이는 화학적 합성에 의한 것을 비롯하여 임의의 방식으로 생성될 수 있다.

[0055] 본원에 기재된 폴리펩티드는 약 3개 이상, 5개 이상, 10개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 200개 이상, 500개 이상, 1,000개 이상, 또는 2,000개 이상의 아미노산 크기일 수 있다. 폴리펩티드는 정의된 삼차원 구조를 가질 수 있지만, 이들이 반드시 이러한 구조를 가질 필요는 없다. 정의된 삼차원 구조를 갖는 폴리펩티드는 폴딩된 것으로 지칭될 수 있고, 정의된 삼차원 구조를 갖지 않지만 오히려 수많은 상이한 형태를 채택할 수 있는 폴리펩티드는 폴딩되지 않은 것으로 지칭된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 당단백질은 아미노산 잔기, 예를 들어 세린 잔기 또는 아스파라긴 잔기의 산소-함유 또는 질소-함유 측쇄를 통해 단백질에 부착된 적어도 1개의 탄수화물 모이어티에 커플링된 단백질을 지칭한다.

[0056] "단리된" 폴리펩티드 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체는 그의 천연 환경에 있지 않는 폴리펩티드를 의도한다. 특정한 수준의 정제가 필요하지 않다. 예를 들어, 단리된 폴리펩티드는 그의 본래의 또는 천연 환경으로부터 제거될 수 있다. 숙주 세포에서 발현되는 재조합적으로 생성된 폴리펩티드 및 단백질은 임의의 적합한 기술에 의해 분리되거나, 분획화되거나, 또는 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 본래의 또는 재조합 폴리펩티드와 마찬가지로 본원에 기재된 목적을 위해 단리된 것으로 고려된다.

[0057] 폴리펩티드에는 상기 폴리펩티드의 단편, 유도체, 유사체 또는 변이체, 및 이들의 임의의 조합물 또한 포함된다. 용어 "단편", "변이체", "유도체" 및 "유사체"가 본원에 기재된 항체 또는 항체 폴리펩티드를 지칭할 때 이는 상응하는 본래의 결합 분자, 항체 또는 폴리펩티드의 항원-결합 성질 중 적어도 일부를 보유하는 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 본원에 기재된 폴리펩티드의 단편에는 본원의 다른 곳에서 논의된 특이적 항체 단편 외에도 단백질 가수분해성 단편 뿐만 아니라 결실 단편이 포함된다. 본원에 기재된 항체 및 항체 폴리펩티드의 변이체에는 상기 기재된 단편, 및 또한 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환), 결실 또는 삽입으로 인해 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드가 포함된다. 변이체는 천연 또는 비-천연 발생으로 발생할 수 있다. 비-천연 발생 변이체는 관련 기술분야에 공지된 돌연변이 유발 기술을 이용하

여 생성될 수 있다. 변이체 폴리펩티드는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환), 결실 또는 부가를 포함할 수 있다. BMPRI/BMPRII 특이적 결합 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체 및 항체 폴리펩티드의 유도체는 본래의 폴리펩티드에서 발견되지 않는 추가의 특징을 나타내도록 변경된 폴리펩티드이다. 그 예에는 융합 단백질이 포함된다. 변이체 폴리펩티드는 본원에서 "폴리펩티드 유사체"로도 지칭될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 결합 분자 또는 그의 단편, 항체 또는 항체 폴리펩티드의 "유도체"는 측면 관능기의 반응에 의해 화학적으로 유도체화될 수 있는 1개 이상의 잔기를 갖는 대상 폴리펩티드를 지칭한다. "유도체"에는 20가지 표준 아미노산의 1개 이상의 천연 발생 아미노산 유도체를 함유하는 이들 펩티드가 포함된다. 예를 들어, 4-히드록시프롤린은 프롤린을 대체할 수 있고; 5-히드록시리신은 리신을 대체할 수 있고; 3-메틸히스티딘은 히스티딘을 대체할 수 있고; 호모세린은 세린을 대체할 수 있고; 오르니틴은 리신을 대체할 수 있다.

[0058] 용어 "폴리뉴클레오티드"는 단일 핵산 뿐만 아니라 복수 핵산을 포함하는 것으로 의도되고, 단리된 핵산 분자 또는 구축물, 예를 들어 메신저 RNA (mRNA) 또는 플라스미드 DNA (pDNA)를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 통상적인 포스포디에스테르 결합 또는 비-통상적인 결합 (예를 들어, 펩티드 핵산 (PNA)에서 발견되는 것과 같은 아미드 결합)을 포함할 수 있다. 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오티드에 존재하는 임의의 1개 이상의 핵산 절편, 예를 들어 DNA 또는 RNA 단편을 지칭한다. "단리된" 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 그의 천연 환경으로부터 제거된 핵산 분자, DNA 또는 RNA를 의도한다. 예를 들어, 벡터에 함유된 항체를 코딩하는 재조합 폴리뉴클레오티드는 본원에 기재된 목적을 위해 단리된 것으로 고려된다. 단리된 폴리뉴클레오티드의 추가의 예에는 이종성 숙주 세포에서 유지되는 재조합 폴리뉴클레오티드 또는 용액 중의 정제된 (부분적으로 또는 실질적으로) 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 단리된 RNA 분자에는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 생체내 또는 시험관내 RNA 전사체가 포함된다. 본원에 기재된 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 핵산에는 합성에 의해 생성된 이러한 분자가 추가로 포함된다. 또한, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 조절 요소, 예컨대 프로모터, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종결자일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이, "코딩 영역"은 아미노산으로 번역되는 코돈으로 이루어진 핵산의 일부분이다. "정지 코돈" (TAG, TGA, 또는 TAA)이 아미노산으로 번역되지 않지만, 이는 코딩 영역의 일부로 고려될 수 있으며, 그러나 임의의 플랭킹 서열, 예를 들어 프로모터, 리보솜 결합 부위, 전사 종결자, 인트론 등은 코딩 영역의 일부가 아니다. 본원에 기재된 2개 이상의 코딩 영역은 단일 폴리뉴클레오티드 구축물에서, 예를 들어 단일 벡터 상에서 또는 별도의 폴리뉴클레오티드 구축물에서, 예를 들어 별도의 (상이한) 벡터 상에서 존재할 수 있다. 추가로, 임의의 벡터는 단일 코딩 영역을 함유할 수 있거나, 또는 2개 이상의 코딩 영역을 포함할 수 있고, 예를 들어 단일 벡터는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 별도로 코딩할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 벡터, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 결합 분자, 항체, 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 핵산에 융합되거나 또는 융합되지 않은 이종성 코딩 영역을 코딩할 수 있다. 이종성 코딩 영역에는 비제한적으로 특수 요소 또는 모티프, 예컨대 분비 신호 펩티드 또는 이종성 기능성 도메인이 포함된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 DNA이다. DNA의 경우, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 일반적으로 1개 이상의 코딩 영역과 작동가능하게 회합된 프로모터 및/또는 다른 전사 또는 번역 조절 요소를 포함할 수 있다. 작동가능한 회합은 조절 서열(들)의 영향 또는 제어하에 유전자 생성물의 발현이 일어나도록 하는 방식으로 유전자 생성물, 예를 들어 폴리펩티드에 대한 코딩 영역이 1개 이상의 조절 서열과 회합될 때이다. 프로모터 기능의 유도가 원하는 유전자 생성물을 코딩하는 mRNA의 전사를 일으키는 경우에, 및 두 DNA 단편 사이의 연결의 성질이 유전자 생성물의 발현을 지시하는 발현 조절 서열의 능력을 방해하지 않거나 또는 DNA 주형이 전사되는 능력을 방해하지 않는 경우에, 두 DNA 단편 (예컨대, 폴리펩티드 코딩 영역 및 그와 회합된 프로모터)은 "작동가능하게 회합된" 또는 "작동가능하게 연결된" 것이다. 따라서, 프로모터가 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 전사에 영향을 미칠 수 있는 경우에, 프로모터 영역은 해당 핵산과 작동가능하게 회합된 것이다. 프로모터는 예정된 세포에서만 DNA의 실질적인 전사를 지시하는 세포-특이적 프로모터일 수 있다. 프로모터 이외의 다른 전사 조절 요소, 예를 들어 인핸서, 오퍼레이터, 리프레서 및 전사 종결 신호는 세포-특이적 전사를 지시하도록 폴리뉴클레오티드와 작동가능하게 회합될 수 있다. 적합한 프로모터 및 다른 전사 조절 영역은 본원에 개시된다.

[0061] 다양한 전사 조절 영역은 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 이들에는 비제한적으로 척추동물 세포에서 기능하는 전사 조절 영역, 예컨대 비제한적으로 시토메갈로바이러스 (급초기 프로모터, 인트론-A와 접합됨), 유인원 바이러스 40 (초기 프로모터), 및 레트로바이러스 (예컨대 라우스 육종 바이러스)로부터의 프로모터 및 인핸서 절편이 포함된다. 다른 전사 조절 영역에는 척추동물 유전자로부터 유래된 것들, 예컨대 액틴, 열 쇼크

단백질, 소 성장 호르몬 및 토끼 β-글로빈, 뿐만 아니라 진핵생물 세포에서 유전자 발현을 제어할 수 있는 다른 서열이 포함된다. 추가의 적합한 전사 조절 영역에는 조직-특이적 프로모터 및 인핸서 뿐만 아니라 림포카인-유도성 프로모터 (예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨에 의해 유도가능한 프로모터)가 포함된다.

[0062] 유사하게, 다양한 번역 조절 요소는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 이들에는 리보솜 결합 부위, 번역 개시 및 종결 코돈, 및 피코르나바이러스로부터 유래된 요소 (특히 CITE 서열로도 지칭되는 내부 리보솜 진입 부위 또는 IRES)가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 메신저 RNA (mRNA) 형태의 RNA이다.

[0064] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 핵산 코딩 영역은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 폴리펩티드의 분비를 지시하는 분비 또는 신호 펩티드를 코딩하는 추가의 코딩 영역과 회합될 수 있다. 신호 가설에 따르면, 포유동물 세포에 의해 분비된 단백질은 조면 소포체를 가로질러 성장하는 단백질 쇄의 방출이 시작되었을 때 성숙한 단백질로부터 절단된 신호 펩티드 또는 분비 리더 서열을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 척추동물 세포에 의해 분비된 폴리펩티드가 일반적으로 폴리펩티드의 N-말단에 융합된 신호 펩티드를 가지며, 이것이 완전한 또는 "전장" 폴리펩티드로부터 절단되어 분비된 또는 "성숙한" 형태의 폴리펩티드를 생성한다는 것을 알고 있다. 일부 실시양태에서, 본래의 신호 펩티드, 예를 들어 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 신호 펩티드, 또는 그와 작동가능하게 회합된 폴리펩티드의 분비를 지시하는 능력을 보유하는 해당 서열의 기능성 유도체가 사용된다. 대안적으로, 이종성 포유동물 신호 펩티드, 또는 그의 기능성 유도체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 야생형 리더 서열은 인간 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA) 또는 마우스 β-글루쿠로니다제의 리더 서열로 치환될 수 있다.

[0065] 달리 명시되지 않는다면, 용어 "장애" 및 "질환"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같이, "결합 분자"는 주로 항체 및 그의 단편에 관한 것이지만, 호르몬, 수용체, 리간드, 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, 샤페론, 예컨대 열 쇼크 단백질 (HSP), 뿐만 아니라 세포-세포 부착 분자, 예컨대 카드헤린의 구성원, 인테그린, C-유형 렉틴 및 면역글로불린 (Ig) 슈퍼패밀리를 비롯하여 이로 제한되지 않는 BMPRI/BMPRII에 결합하는 다른 비-항체 분자 또한 지칭할 수 있다. 따라서, 단지 명확성을 위해 본 개시내용의 범위를 제한하지 않고 대부분의 하기 실시양태는 치료제 및 진단제의 개발을 위한 결합 분자의 구체적인 실시양태를 나타내는 항체 및 항체-유사 분자와 관련하여 논의된다.

[0067] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 항체 또는 면역글로불린은 적어도 중쇄의 가변 도메인을 포함하는, 일반적으로 적어도 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인을 포함하는 BMPRI/BMPRII-결합 분자이다. 척추동물 시스템에서 염기성 면역글로불린 구조는 비교적 널리 이해되어 있으며; 예를 들어, [Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)]를 참고한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 적어도 1개의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 상보성 결정 영역 (CDR) (예를 들어, 면역글로불린 경쇄로부터의 임의의 3개의 CDR 또는 면역글로불린 중쇄로부터의 임의의 3개의 CDR)을 함유하고 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 항원-결합 분자를 지칭한다. 항체의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다: 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중-특이적 항체 (예를 들어, 이중-특이적 항체), 단일-쇄 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 및 인간화 항체. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체의 Fc 영역을 함유할 수 있다. 용어 항체는 또한 항체 단편으로부터 형성된 유도체, 예를 들어, 이중-특이적 항체, 단일-쇄 항체, 디아바디, 선형 항체, 및 다중-특이적 항체를 포함할 수 있다.

[0068] 하기에서 보다 상세하게 논의되는 바와 같이, 용어 "면역글로불린"은 생화학적으로 구별될 수 있는 다양한 광범위한 부류의 폴리펩티드를 포함한다. 관련 기술분야의 기술자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론 (γ, μ, α, δ, ε)으로 분류되고, 그 중에서 일부 하위부류 (예를 들어, γ1-γ4)가 있음을 이해할 것이다. 항체의 "부류"를 각각 IgG, IgM, IgA IgG 또는 IgE로 결정하는 것은 이 쇄의 성질이다. 면역글로불린 하위부류 (이소타입), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 등은 널리 특징분석되어 있고, 기능적 전문화를 부여하는 것으로 공지되어 있다. 이들 각각의 부류 및 이소타입의 변형된 버전은 본 개시내용의 관점에서 관련 기술자에 의해 용이하게 식별가능하고, 따라서 본 개시내용의 범위 내에 있다. 모든 면역글로불린 부류는 명백히 본 개시내용의 범위 내에 있으며, 하기 논의는 일반적으로 면역글로불린 분자의 IgG 부류에 관한 것일 것이다. IgG와 관련하여, 표준 면역글로불린 분자는 분자량이 대략 23,000 달톤인 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드, 및 분자량이 53,000-70,000인 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드를 포함한다. 상기 4개의 쇄는 전형적으로 디술피드 결합에 의해 "Y" 형태로 연결되고, 경쇄는 "Y"의 입구에서 시작하여 가변 영역을 통해 이어지는 중쇄를 브래킷으로 묶는다.

[0069] 경쇄는 카파 또는 람다 (κ, λ)로 분류된다. 각각의 중쇄 부류는 카파 또는 람다 경쇄와 결합될 수 있다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄는 서로 공유 결합되고, 면역글로불린이 하이브리도마, B 세포 또는 유전자 조작된 숙주 세포에 의해 생성될 때 두 중쇄의 "꼬리" 부분은 공유 디술피드 연결 또는 비공유 연결에 의해 서로 결합된다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 Y 형태의 갈라진 끝의 N-말단에서부터 각각의 쇄의 맨 아래의 C-말단으로 이어진다.

[0070] 경쇄 및 중쇄 둘 모두는 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나누어진다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄 (VL) 및 중쇄 (VH) 부분 둘 다의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 것이 이해될 것이다. 대조적으로, 경쇄 (CL) 및 중쇄 (CH1, CH2 또는 CH3)의 불변 도메인은 중요한 생물학적 성질, 예컨대 분비, 경태반 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등을 부여한다. 통상적으로, 불변 영역 도메인의 넘버링은 항체의 항원-결합 부위 또는 아미노-말단으로부터 멀어질수록 증가한다. N-말단 부분은 가변 영역이고, C-말단 부분은 불변 영역이며; CH3 및 CL 도메인은 실제로 각각 중쇄 및 경쇄의 카르복시-말단을 포함한다.

[0071] 상기 나타낸 바와 같이, 가변 영역은 항체가 항원 상의 에피토프를 선택적으로 인식하고 특이적으로 결합하는 것을 가능하게 한다. 즉, 항체의 VL 도메인 및 VH 도메인, 또는 상보성 결정 영역 (CDR)의 하위 집합은 합쳐져서 삼차원 항원-결합 부위를 정의하는 가변 영역을 형성한다. 이 사차 항체 구조는 Y의 각각의 암의 끝에 존재하는 항원-결합 부위를 형성한다. 더욱 구체적으로, 항원-결합 부위는 VH 및 VL 쇄 각각에 있는 3개의 CDR에 의해 정의된다. BMPRI/BMPRII에 특이적으로 결합하는데 충분한 구조를 함유하는 임의의 항체 또는 면역글로불린 단편은 본원에서 "결합 단편" 또는 "면역특이적 단편"과 상호교환적으로 나타낸다.

[0072] 천연 발생 항체에서, 항체는 각각의 항원-결합 도메인에 존재하는 6개의 초가변 영역 (때때로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭됨)을 포함하며, 항체가 수성 환경에서 그의 삼차원 구조를 취하기 때문에 이는 항원-결합 도메인을 형성하도록 특이적으로 위치하는 아미노산의 짧은 비연속 서열이다. "CDR"은 더 적은 분자간 변동성을 나타내는 4개의 비교적 보존된 "프레임워크" 영역 또는 "FR"에 의해 플랭킹된다. 프레임워크 영역은 대부분 β-시트 형태를 채택하고, CDR은 β-시트 구조를 연결하는 루프를 형성하고, 일부 경우에는 β-시트 구조의 일부를 형성한다. 따라서, 프레임워크 영역은 쇄간 비공유 상호작용에 의해 정확한 배향으로 CDR을 위치시키는 것을 제공하는 스캐폴드를 형성하도록 작용한다. 위치된 CDR에 의해 형성된 항원-결합 도메인은 면역반응성 항원 상의 에피토프에 상보적인 표면을 정의한다. 이 상보적인 표면은 항체와 그의 동족 에피토프의 비공유 결합을 촉진시킨다. CDR 및 프레임워크 영역을 각각 포함하는 아미노산은 정확하게 정의되어 있기 때문에 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 임의의 주어진 중쇄 또는 경쇄 가변 영역에 대해 용이하게 확인될 수 있으며; ["Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat, E., et al., U.S. Department of Health and Human Services, (1983); 및 Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196 (1987), 901-917]을 참고하고, 이들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0073] 관련 기술분야 내에서 사용되고/거나 허용되는 용어에 대해 2가지 이상의 정의가 있는 경우에는, 명확하게 대조적으로 명시되지 않는다면 본원에서 사용된 용어의 정의가 이러한 모든 의미를 포함하는 것으로 의도된다. 구체적인 예는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비연속 항원 조합 부위를 기재하기 위한 용어 "상보성 결정 영역" ("CDR")의 사용이다. 이 특정한 영역은 [Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of Proteins of Immunological Interest" (1983) 및 Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196 (1987), 901-917] (본원에 참고로 포함됨)에 의해 기재되었고, 여기서 정의는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중복 또는 하위 집합을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 그의 변이체의 CDR을 지칭하기 위한 정의의 적용은 본원에서 정의되고 사용되는 용어의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 상기 인용된 참고문헌에 의해 정의되는 바와 같이 CDR을 포함하는 적절한 아미노산 잔기는 비교로서 하기 표 A에 제시된다. 특정한 CDR을 포함하는 정확한 잔기 번호는 CDR의 서열 및 크기에 따라 달라질 것이다. 관련 기술분야의 기술자는 어느 잔기가 항체의 가변 영역 아미노산 서열 하에서 항체의 인간 IgG 아형의 특정한 초가변 영역 또는 CDR을 포함하는지를 관례적으로 결정할 수 있다.

[0074] **표 A**: 예시적인 CDR 정의[1]

	카바트	코티아
VH CDR1	31-35	26-32
VH CDR2	50-65	52-58
VH CDR3	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32
VL CDR2	50-56	50-52
VL CDR3	89-97	91-96

[0075]

[0076] [1]표 A에서 모든 CDR 정의의 넘버링은 카바트 등에 의해 제시된 넘버링 규칙에 따른다 (하기 참고).

[0077] 카바트 등은 또한 임의의 항체에 적용가능한 가변 도메인 서열에 대한 넘버링 시스템을 정의하였다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 서열 자체를 넘어서는 임의의 실험 데이터에 의존하지 않고도 "카바트 넘버링"의 시스템을 임의의 가변 도메인 서열에 명확하게 배정할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "카바트 넘버링"은 [Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequence of Proteins of Immunological Interest" (1983)]에 제시된 넘버링 시스템을 지칭한다. 달리 명시되지 않는다면, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에서 특이적 아미노산 잔기 위치의 넘버링에 대한 언급은 카바트 넘버링 시스템에 따른 것이지만, 이는 이론적인 것으로서 본원에 기재된 모든 항체에 동등하게 적용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 제1 CDR의 위치에 따라 다음 CDR은 어느 방향으로든 이동될 수 있다.

[0078] 혼동을 피하기 위해, 용어 CDR이 CDR을 확인하기 위해 사용되는 방법을 구체화하지 않고 사용되는 경우, 상기 용어는 예를 들어 표 1에 나타낸 바와 같이 파라톰(Paratome) 예측 방법을 이용하여 확인된 CDR을 지칭한다.

[0079] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 면역특이적 단편, 변이체 또는 유도체에는 모노클로날, 이중-특이적, 다중-특이적, 인간, 인간화, 영장류화, 뮤린화 또는 키메라 항체, 단일 쇄 항체, 에피토프-결합 단편, 예를 들어 Fab, Fab' 및 F(ab')2, Fd, Fv, 단일-쇄 Fv (scFv), 단일-쇄 항체, 디술피드-연결된 Fvs (sdFv), VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편, 및 항-이디오타입 (항-Id) 항체 (예를 들어, 본원에 개시된 항체에 대한 항-Id 항체 포함)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. ScFv 분자는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 5,892,019에 기재되어 있다. 본원에 기재된 면역글로불린 또는 항체 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 항체는 5가 구조를 갖는 IgM 또는 그의 유도체가 아니다. 특히, 구체적인 적용, 특히 치료적 사용에서, IgM이 그들의 5가 구조 및 친화도 성숙 결여로 인해 비특이적 교차 반응성 및 매우 낮은 친화도를 나타내기 때문에, IgM은 IgG 및 다른 2가 항체 또는 상응하는 결합 분자에 비해 덜 유용하다.

[0081] 일부 실시양태에서, 항체는 5가 구조를 갖는 IgM 또는 그의 유도체이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 항체는 폴리클로날 항체가 아니며, 즉, 이는 실질적으로 혈장 면역글로불린 샘플로부터 수득된 혼합물이기 보다는 하나의 특정한 항체 종으로 이루어진다.

[0083] 단일-쇄 항체를 비롯한 항체 단편은 가변 영역(들)을 단독으로 또는 힌지 영역, CH1, CH2, 및 CH3 도메인의 전체 또는 일부분과의 조합으로 포함할 수 있다. 가변 영역(들)과 힌지 영역, CH1, CH2 및 CH3 도메인의 임의의 조합물을 또한 포함하는 BMPRI/BMPRII-결합 단편 또한 본원에 제공된다. 본원에 기재된 항체 또는 그의 면역특이적 단편은 조류 및 포유동물을 비롯한 임의의 동물 기원으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간, 뮤린, 당나귀, 토끼, 염소, 기니 피그, 낙타, 라마, 말 또는 닭 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 가변 영역은 연골상 기원 (예를 들어, 상어로부터)일 수 있다.

[0084] 일부 실시양태에서, 항체는 인간으로부터 단리된 인간 모노클로날 항체이다. 임의적으로, 인간 항체의 프레임워크 영역은 데이터베이스의 적절한 인간 생식 계열 가변 영역 서열에 따라 정렬되고 채택되며; 예를 들어 엠알씨 센터 포 프로테인 엔지니어링(MRC Centre for Protein Engineering, 영국 캠브릿지)에 의해 호스팅된 Vbase (vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk)를 참고한다. 예를 들어, 실제 생식 계열 서열로부터 잠재적으로 벗어나는 것으로 고려되는 아미노산은 클로닝 과정 동안에 혼입된 PCR 프라이머 서열 때문일 수 있다. 파지 디스플레이 항체 라이브러리 또는 이종 마우스로부터 인공적으로 생성된 인간-유사 항체, 예컨대 단일 쇄 항체 단편 (scFvs)과 비교하여 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체는 (i) 동물 대용물의 것이 아니라 인간 면역 반응을 이용하여 수득되고, 즉, 항체가 인체에서 그의 관련 구조에서 천연 BMPRI/BMPRII에 대한 반응으로 생성되었고, (ii) 개체를

보호하였거나 또는 BMPRI/BMPRII의 존재에 대해 적어도 유의하고, (iii) 항체가 인간 기원이기 때문에 자가-항원에 대한 교차 반응성의 위험이 최소화되는 것을 특징으로 한다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 모노클로날 항체", "인간 모노클로날 자가 항체", "인간 항체" 등은 인간 기원인, 즉, 인간 세포, 예컨대 B 세포 또는 그의 하이브리도마로부터 단리되거나 또는 인간 세포, 예를 들어 인간 기억 B 세포의 mRNA로부터 직접적으로 클로닝된 cDNA로부터 단리된 BMPRI/BMPRII 결합 분자를 지칭하기 위해 사용된다. 인간 항체는 예를 들어 결합 특징을 개선시키기 위해 항체에서 아미노산 치환이 이루어지더라도 여전히 "인간"이다.

[0085] 이후에 예를 들어 미국 특허 번호 5,939,598 (Kucherlapati 등)에 기재된 바와 같이 인간 면역글로불린 라이브러리로부터 또는 하나 이상의 인간 면역글로불린에 대해 트랜스제닉인 동물로부터 유래되고 내인성 면역글로불린을 발현하지 않는 항체는 이들을 본원에 기재된 실제 인간 항체와 구별하기 위한 인간-유사 항체를 지칭한다.

[0086] 예를 들어, 인간-유사 항체, 예컨대 전형적으로 파지 디스플레이로부터 단리된 합성 및 반합성 항체의 중쇄 및 경쇄의 쌍 형성은 원래의 인간 B 세포에서 발생하였기 때문에 반드시 원래의 쌍 형성을 반영하지는 않는다. 따라서, 선행 기술에서 일반적으로 사용되는 바와 같이 재조합 발현 라이브러리로부터 수득된 Fab 및 scFv 단편은 면역원성 및 안정성에 대한 가능한 모든 관련 효과를 갖는 인공적인 것으로 고려될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중쇄 부분"은 면역글로불린 중쇄로부터 유래된 아미노산 서열을 포함한다. 중쇄 부분을 포함하는 폴리펩티드는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: CH1 도메인, 힌지 (예를 들어, 상부, 중간 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 그의 변이체 또는 단편. 예를 들어, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 결합 폴리펩티드는 CH1 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄; CH1 도메인, 힌지 도메인의 적어도 일부분, 및 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄; CH1 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄; CH1 도메인, 힌지 도메인의 적어도 일부분, 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄, 또는 CH1 도메인, 힌지 도메인의 적어도 일부분, CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드는 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 결합 폴리펩티드는 CH2 도메인의 적어도 일부분 (예를 들어, CH2 도메인 모두 또는 일부분)이 결여될 수 있다. 상기 제시된 바와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 이들 도메인 (예를 들어, 중쇄 부분)은 아미노산 서열이 천연 발생 면역글로불린 분자로부터 변하도록 변형될 수 있음을 이해할 것이다.

[0088] 본원에 개시된 특정한 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에서, 다합체 중 한 폴리펩티드 쇄의 중쇄 부분은 다합체 중 제2 폴리펩티드 쇄 상의 것들과 동일하다. 대안적으로, 본원에 기재된 중쇄 부분-함유 단량체는 동일하지 않다. 예를 들어, 각각의 단량체는 예를 들어 이중-특이적 항체 또는 디아바디를 형성하는 상이한 표적 결합 부위를 포함할 수 있다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 단일 폴리펩티드 쇄, 예컨대 scFv로 구성되고, 잠재적인 생체내 치료 및 진단 적용을 위해 세포내에서 (인트라바디) 발현되어야 한다.

[0090] 본원에 개시된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위한 결합 폴리펩티드의 중쇄 부분은 상이한 면역글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드의 중쇄 부분은 IgG1 분자로부터 유래된 CH1 도메인 및 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 중쇄 부분은 부분적으로 IgG1 분자로부터 및 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 중쇄 부분은 부분적으로 IgG1 분자로부터 및 부분적으로 IgG4 분자로부터 유래된 키메라 힌지를 포함할 수 있다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "경쇄 부분"은 면역글로불린 경쇄로부터 유래된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 부분은 VL 또는 CL 도메인 중 적어도 하나를 포함한다.

[0092] 항체에 대한 펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프의 최소 크기는 약 4개 내지 5개의 아미노산인 것으로 생각된다. 펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프는 적어도 7개, 적어도 9개 또는 적어도 약 15개 내지 약 30개의 아미노산을 함유할 수 있다. CDR이 항원 펩티드 또는 폴리펩티드를 그의 3차 형태로 인식하기 때문에, 에피토프를 포함하는 아미노산이 연속일 필요는 없으며, 일부 경우에는 심지어 동일한 펩티드 쇄 상에 있지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체에 의해 인식되는 펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프는 BMPRI/BMPRII의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 또는 약 5 내지 약 30, 약 10 내지 약 30 또는 약 15 내지 약 30개의 연속 또는 비연속 아미노산의 서열을 함유한다.

[0093] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 인식하는"은 일반적으로 결합

분자, 예를 들어 항체가 그의 항원-결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하고, 결합이 항원-결합 도메인과 에피토프 사이의 일부 상보성을 수반한다는 것을 의미한다. 이 정의에 따라, 항체는 무작위의 관련이 없는 에피토프에 결합하는 것에 비해 그의 항원-결합 도메인을 통해 해당 에피토프에 더욱 용이하게 결합할 때 에피토프에 "특이적으로 결합한다"고 한다. 관련 기술자는 항체가 비연속 에피토프의 선형 부분에 상응하는 아미노산 잔기를 포함하거나 또는 그로 이루어진 단리된 폴리펩티드에 특이적으로 결합하거나 또는 그를 특이적으로 인식할 수 있음을 이해한다. 용어 "특이성"은 특정한 항체가 특정한 에피토프에 결합하는 상대적인 친화도를 한정하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 항체 "A"는 항체 "B"에 비해 주어진 에피토프에 대해 더 높은 특이성을 갖는 것으로 고려될 수 있거나, 또는 항체 "A"는 관련된 에피토프 "D"에 대한 것에 비해 더 높은 특이성으로 에피토프 "C"에 결합한다고 할 수 있다.

[0094] 존재하는 경우, 용어 항체와 항원의 "면역학적 결합 특징" 또는 다른 결합 특징은 그의 모든 문법적 형태에서 항체의 특이성, 친화도, 교차 반응성, 및 다른 결합 특징을 지칭한다.

[0095] "우선적으로 결합하는"은 결합 분자, 예를 들어 항체가 관련된, 유사한, 상동성 또는 유사성 에피토프에 결합하는 것에 비해 에피토프에 더욱 용이하게 특이적으로 결합한다는 것을 의미한다. 따라서, 주어진 에피토프에 "우선적으로 결합하는" 항체는 비록 이러한 항체가 관련된 에피토프와 교차 반응할 수 있지만 관련된 에피토프에 비해 해당 에피토프에 결합할 가능성이 더 높다.

[0096] 비제한적인 예로서, 결합 분자, 예를 들어 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 해리 상수 (K_D)보다 낮은 K_D로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 상기 제1 에피토프에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 K_D보다 적어도 1 자릿수 적은 친화도로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 제1 항원에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 K_D보다 적어도 2 자릿수 적은 친화도로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 제1 에피토프에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다.

[0097] 또 다른 비제한적인 예에서, 결합 분자, 예를 들어 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 오프 비율 (k(off))보다 적은 k(off)로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 제1 에피토프에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 k(off)보다 적어도 1 자릿수 적은 친화도로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 제1 에피토프에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 항체가 제2 에피토프에 대한 항체의 k(off)보다 적어도 2 자릿수 적은 친화도로 제1 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 제1 에피토프에 우선적으로 결합하는 것으로 고려될 수 있다.

[0098] 결합 분자, 예를 들어 항체가 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 어느 정도 차단하는 정도로 상기 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우에, 이는 상기 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다고 한다. 경쟁적 억제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 경쟁 ELISA 검정에 의해 결정될 수 있다. 항체는 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50%만큼 경쟁적으로 억제한다고 할 수 있다. 관련 기술자는 항체와 그의 에피토프의 결합 또한 항체가 아닌 결합 분자에 의해 경쟁적으로 억제될 수 있음을 이해한다.

[0099] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "친화도"는 개별 에피토프와 결합 분자, 예를 들어 면역글로불린 분자의 CDR의 결합 강도의 척도를 지칭하며; 예를 들어 [Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. (1988) at pages 27-28]을 참고한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "결합력(avidity)"은 면역글로불린 집단과 항원 사이의 복합체의 전반적인 안정성, 즉, 면역글로불린 혼합물과 항원의 기능적 조합 강도를 지칭하며; 예를 들어 [Harlow at pages 29-34]를 참고한다. 결합력은 집단 내의 개별 면역글로불린 분자와 특이적 에피토프 사이의 친화도, 및 면역글로불린 및 항원의 원자가 둘 다와 관련이 있다. 예를 들어, 2가 모노클로날 항체와 중합체와 같이 고도로 반복되는 에피토프 구조를 갖는 항원 사이의 상호작용은 높은 결합력 중 하나이다. 항원에 대한 항체의 친화도 또는 결합력은 임의의 적합한 방법을 이용하여 실험적으로 결정될 수 있으며; 예를 들어 [Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions" In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press New York, N Y (1984), Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company New York, N Y (1992)] 및 그에 기재된 방법을 참고한다. 항원에 대한 항체의 친화도를 측정하기 위한 일반적인 기술에는 ELISA, RIA, 및 표면 플라즈몬 공명이 포함된다. 특정한 항체-항원 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건하에, 예를 들어 염 농도, pH에서 측정되는 경우 달라질 수 있다. 따라서, 친화도 및 다른 항원-결합 파라미터, 예를 들어 K_D, IC50의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된

용액, 및 표준화된 완충액에 의해 이루어진다.

[0100] 결합 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 그들의 교차 반응성의 관점에서 또한 기재되거나 또는 구체화될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "교차 반응성"은 한 항원에 대해 특이적 항체가 제2 항원과 반응하는 능력을 지칭하며; 두 상이한 항원 물질 사이의 관련성의 척도이다. 따라서, 항체가 그의 형성을 유도한 것 이외의 에피토프에 결합하는 경우에, 이는 교차 반응성이다. 교차 반응성 에피토프는 일반적으로 유도 에피토프와 동일한 여러 상보성 구조적 특징을 함유하며, 일부 경우에 실제로 원래보다 더 양호하게 잘 맞을 수 있다.

[0101] 예를 들어, 특정한 항체가 관련이 있지만 동일하지 않은 에피토프, 예를 들어 기준 에피토프와 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 65%, 적어도 60%, 적어도 55%, 및 적어도 50% 동일성 (관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 방법을 이용하여 계산됨)을 갖는 에피토프에 결합한다는 점에서, 이들은 어느 정도의 교차 반응성을 갖는다. 항체가 기준 에피토프와 95% 미만, 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 및 50% 미만의 동일성 (관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 방법을 이용하여 계산됨)을 갖는 에피토프에 결합하지 않는 경우에, 이는 교차 반응성을 거의 또는 전혀 갖지 않는다고 말할 수 있다. 항체가 특정한 에피토프의 임의의 다른 유사체, 병렬상동체 또는 동족체에 결합하지 않는 경우에, 이는 해당 에피토프에 대해 "고도로 특이적인" 것으로 고려될 수 있다.

[0102] 결합 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 또한 BMPRI/BMPRII에 대한 그들의 결합 친화도의 관점에서 기재되거나 또는 구체화될 수 있다.

[0103] 이전에 나타낸 바와 같이, 다양한 면역글로불린 부류의 불변 영역의 서브유닛 구조 및 삼차원 형태는 널리 공지되어 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "VH 도메인"은 면역글로불린 중쇄의 아미노 말단 가변 도메인을 포함하고, 용어 "CH1 도메인"은 면역글로불린 중쇄의 첫번째 (가장 아미노 말단) 불변 영역 도메인을 포함한다. CH1 도메인은 VH 도메인에 인접하고, 면역글로불린 중쇄 분자의 힌지 영역에 대해 아미노 말단이다.

[0104] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "CH2 도메인"은 Fc 도메인에서 통상적인 넘버링 방식을 이용하여 예를 들어 항체의 대략 잔기 244에서 잔기 360까지 (잔기 244 내지 360, 카바트 넘버링 시스템; 및 잔기 231-340, EU 넘버링 시스템; [Kabat EA et al. op. cit] 참고) 연장되는 중쇄 분자의 부분을 포함한다. CH2 도메인은 또 다른 도메인과 밀접하게 쌍을 형성하지 않는다는 점에서 독특하다. 오히려, 2개의 N-연결된 분지형 탄수화물 쇄가 무손상인 본래의 IgG 분자의 두 CH2 도메인 사이에 삽입된다. CH3 도메인이 CH2 도메인에서 IgG 분자의 C-말단까지 연장되고 대략 108개의 잔기를 포함한다는 것 또한 널리 입증되어 있다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "힌지 영역"은 CH1 도메인을 CH2 도메인에 연결하는 중쇄 분자의 부분을 포함한다. 이 힌지 영역은 대략 25개의 잔기를 포함하고, 유연성이어서, 2개의 N-말단 항원-결합 영역이 독립적으로 이동할 수 있게 한다. 힌지 영역은 3가지 별개의 도메인: 상부, 중간 및 하부 힌지 도메인으로 세분화될 수 있으며; [Roux et al., J. Immunol. 161 (1998), 4083]을 참고한다.

[0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디술피드 결합"은 2개의 황 원자 사이에 형성된 공유 결합을 포함한다. 아미노산 시스테인은 제2 티올 기와 디술피드 결합 또는 가교를 형성할 수 있는 티올 기를 포함한다. 대부분의 천연 발생 IgG 분자에서, CH1 및 CL 영역은 디술피드 결합에 의해 연결되고, 두 중쇄는 카바트 넘버링 시스템을 이용하여 239 및 242에 상응하는 위치에서 (위치 226 또는 229, EU 넘버링 시스템) 2개의 디술피드 결합에 의해 연결된다.

[0107] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "연결된", "융합된" 또는 "융합"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어는 2개 초과의 요소 또는 성분을 화학적 접합 또는 재조합 수단을 비롯한 수단에 의해 함께 결합시키는 것을 지칭한다. "프레임내 융합"은 원래의 ORF의 정확한 번역 리딩 프레임을 유지하는 방식으로 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 결합시켜 연속적인 더 긴 ORF를 형성하는 것을 지칭한다. 따라서, 재조합 융합 단백질은 원래의 ORF에 의해 코딩된 폴리펩티드에 상응하는 2개 이상의 절편을 함유하는 단일 단백질이다 (절편이 일반적으로 천연에서는 함께 결합되지 않음). 따라서, 리딩 프레임이 융합된 절편에 걸쳐 연속적으로 만들어지지만, 절편은 예를 들어 프레임내 링커 서열에 의해 물리적으로 또는 공간적으로 분리될 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 가변 영역의 CDR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 프레임내에서 융합될 수 있지만, "융합된" CDR이 연속 폴리펩티드의 일부로서 공동 번역될 수 있는 한, 적어도 1개의 면역글로불린 프레임워크 영역 또는 추가의 CDR 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 의해 분리될 수 있다.

[0108] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "발현"은 유전자가 생화학 물질, 예를 들어 RNA 또는 폴리펩티드를 생성하는

과정을 지칭한다. 상기 과정은 비제한적으로 유전자 녹다운 뿐만 아니라 일시적인 발현 및 안정한 발현 둘 다를 비롯하여 세포 내에서 유전자의 기능적 존재의 임의의 징후를 포함한다. 이는 비제한적으로 유전자에서 메신저 RNA (mRNA), 전달 RNA (tRNA), 소형 헤어핀 RNA (shRNA), 소형 간섭 RNA (siRNA) 또는 임의의 다른 RNA 생성물로의 전사, 및 이러한 mRNA에서 폴리펩티드(들)로의 번역을 포함한다. 원하는 최종 생성물이 생화학 물질인 경우, 발현은 생화학 물질 및 임의의 전구체의 생성을 포함한다. 유전자의 발현은 "유전자 생성물"을 생성한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 유전자 생성물은 핵산, 예를 들어 유전자의 전사에 의해 생성된 메신저 RNA, 또는 전사체로부터 번역된 폴리펩티드일 수 있다. 본원에 기재된 유전자 생성물에는 전사후 변형을 갖는 핵산, 예를 들어 폴리아데닐화, 또는 번역후 변형, 예를 들어 메틸화, 글리코실화, 지질 부가, 다른 단백질 서브유닛과의 회합, 단백질 가수분해성 절단 등을 갖는 폴리펩티드가 추가로 포함된다.

[0109] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "샘플"은 대상체 또는 환자로부터 수득된 임의의 생물학적 물질을 지칭한다. 한 측면에서, 샘플은 혈액, 혈장 또는 소변을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 샘플은 전혈, 혈장, 혈액 샘플로부터 농축된 B 세포, 및 배양된 세포 (예를 들어, 대상체로부터의 B 세포)를 포함할 수 있다. 샘플은 또한 신경 조직을 비롯한 생검 또는 조직 샘플을 포함할 수 있다. 여전히 다른 측면에서, 샘플은 전세포 및/또는 세포 용해물을 포함할 수 있다. 혈액 샘플은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 수집될 수 있다. 한 측면에서, 펠렛은 4℃에서 200 μl 완충제 (20 mM 트리스(Tris), pH. 7.5, 0.5% 노니뎃(Nonidet), 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 0.1M NaCl, IX 시그마(Sigma) 프로테아제 억제제, 및 IX 시그마 포스파타제 억제제 1 및 2) 중에서 볼텍싱함으로써 재현탁될 수 있다. 현탁액은 간헐적으로 볼텍싱하면서 얼음 상에서 20 분 동안 유지시킬 수 있다. 15,000 x g에서 5 분 동안 약 4℃에서 회전시킨 후, 분취량의 상청액을 약 -70℃에서 보관하였다.

[0110] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 처리 및 예방적 또는 예비적 조치 둘 다를 지칭하며, 목적은 본원에 기재된 원치않는 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나 또는 늦추는 (줄이는) 것이다. 유익한 또는 원하는 임상 결과에는 검출가능하건 검출가능하지 않건 간에 증상의 경감, 질환 정도의 축소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 (완전하건 부분적이건 간에)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 제공받지 않은 경우에 예상된 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 것에는 상태 및 장애를 이미 가진 것들 뿐만 아니라 상태 또는 장애를 갖기 쉬운 것들, 또는 상태 또는 장애의 징후가 예방되어야 하는 것들이 포함된다.

[0111] "대상체" 또는 "개체" 또는 "동물" 또는 "환자" 또는 "포유동물"은 진단, 예후, 예방 또는 치료를 원하는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체, 예를 들어 인간 환자를 의미한다.

[0112] 성분 또는 단계를 포함하는 본원에 기재된 조성물 또는 방법은 또한 이들 성분 또는 단계로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다.

[0113] **II. 항체**

[0114] 항-BMPRI/II 항체 및 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인, 및 그의 융합체/다량체가 제공된다. 항-BMPRI/II 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유도체 또는 변이체 또한 본원에 제공된다. 이러한 항체 또는 그의 BMPRI/BMPRII-결합 단편 또는 그의 유도체 또는 변이체를 포함하는 접합체 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 BMPRI/BMPRII-결합 단편은 하기 실시예 섹션에 예시된 항체에 대해 설명된 바와 같은 결합 특징 및/또는 생물학적 성질을 입증한다.

[0115] 항체 및 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 그들의 가변 영역, 예를 들어 결합 도메인에서 본원에 기재된 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하는 VH 및/또는 VL 가변 영역의 적어도 1개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 확인된 가변 영역을 코딩하는 예시적인 상응하는 뉴클레오티드 서열은 본원에 제시된다 (하기 참고). VH 및/또는 VL 영역의 상기 아미노산 서열의 CDR의 예시적인 집합은 하기에 제공된다. CDR에 대한 예시적인 상응하는 프레임워크 영역 또한 본원에 제공된다. 그러나, 하기에서 논의되는 바와 같이 관련 기술분야의 기술자는 추가로 또는 대안적으로 CDR2 및 CDR3의 경우에 그들의 아미노산 서열이 본원에 제시된 것들과 1개, 2개, 3개 또는 심지어 그 초과의 아미노산만큼 상이한 CDR이 사용될 수 있다는 사실을 잘 알고 있다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 실시예, 표 1, 또는 도 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 적어도 1개의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 실시예, 표 1, 또는 도 7에 제시된 아미노산 서

열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함한다. 하기 표는 예시적인 scFv 서열을 제공한다.

[0117]

	클론	Scfv SEQ ID NO:
BMPRI 표적		
ALK1 (ACVRL1);	클론 ALK1.2 (항-ACVRL1/ALK1)	146
	클론 ALK1.3 (항-ACVRL1/ALK1)	148
	클론 ALK1.8 (항-ACVRL1/ALK1)*	150
	클론 ALK1.8b (항-ACVRL1/ALK1)	152
ALK2 (ACVR1A);	클론 RI-2 (항-ACVR1/ALK2)	160
	클론 RI-3 (항-ACVR1/ALK2)	162
	클론 RI-4 (항-ACVR1/ALK2)	164
	클론 RI-2-7 (항- ACVR1/ALK2)	166
	클론 RI-9 (항-ACVR1/ALK2)	168
ALK3 (BMPR1A);	클론 B15 (항-BMPR1A/ALK3)	156
	클론 B16 (항-BMPR1A/ALK3)	158
ALK4 (ACVR1B);	클론 H5-2 (항-ACVR1B/ALK4)	178
ALK5 (TGFBR1);		--
ALK6 (BMPR1B);	클론 H3-2 (항-BMPR1B/ALK6)	180
ALK7 (ACVR1C).	클론 H4-1 (항-ACVR1C/ALK7)	182
	클론 H4-4 (항-ACVR1C/ALK7)	184
	클론 H4-7 (항-ACVR1C/ALK7))	186
	클론 H4-8 (항-ACVR1C/ALK7)	188
BMPRII 표적		

[0118]

ACTRIIA (ACVR2A);	클론 RII-19 (항-ACVR2A/ACTRIIA)	170
	클론 H1-2 (항-ACVR2A/ACTRIIA)	172
ACTRIIB (ACVR2B);	클론 H2-11 (항-ACVR2B/ACTRIIB)	174
	클론 H2-15 (항-ACVR2B/ACTRIIB)	176
BMPRII (BMPR2);	클론 BMPR2.12 (항-BMPR2/BMPRII)	154
	클론 BMPR2.23 (항-BMPR2/BMPRII)	212

[0119] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 본원에서, 예를 들어 실시예, 도 7, 및/또는 표 1에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1), VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고, 임의적으로 본원에서, 예를 들어 실시예, 도 7, 및/또는 표 1에서 제시된 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 본원에 제시된 중쇄 프레임워크 영역 1 (FR1) (즉, 서열식별번호: 146, 148, 150, 152, 154, 160, 162, 164, 166, 168, 156, 158, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 170, 172, 174, 176, 또는 212의 프레임워크 부분의 일부 또는

전부)을 포함하는 VH를 포함한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 실시예, 도 7, 및/또는 표 1의 CDR 서열과 적어도 95% 동일한 CDR 서열을 포함하거나; 실시예, 도 7, 및/또는 표 1의 상보성 결정 영역과 동일한 VH CDR 1, 2, 3 및 VL CDR 1, 2, 3을 포함하거나; 도 7의 서열과 적어도 95% 동일한 VH 및/또는 VL 서열을 포함하거나; 또는 실시예, 도 7, 및/또는 표 1의 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 도메인, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 VH CDR1, CDR2, 또는 CDR2, 또는 VL CDR1, CDR2, 또는 CDR3을 포함하는 VH를 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 항원 결합 도메인은 예를 들어 VH 또는 LH에서 기준 아미노산 서열에 비해 0개 또는 1 내지 10개의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의) 변경, 즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시양태에서, 변경은 CDR에 있지 않고; 일부 실시양태에서, CDR 중 1개에 1 또는 2개의 변경이 있고, 예를 들어 1개의 CDR, 예를 들어 1개의 경쇄 CDR에 2개 이상의 변경이 있다. 이러한 변이체는 모 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 동일한 항원에 결합하는 능력을 보유한다.

[0124] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 전하를 갖는 측쇄를 가진 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 전하를 갖는 측쇄를 가진 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리에는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 가진 아미노산이 포함된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 변이체 (예를 들어, 본원에 제시된 아미노산 서열의 VH 및/또는 VL에 비해 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 BMPRI/BMPRII에 결합하는 능력을 보유하고/거나, 하기 실시예에서 기재된 항체의 하나 이상의 특징을 보유한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 제시된 서열 집합의 VH 및 VL을 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 본원에 기재된 VH를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 예에서, 중쇄는 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 본원에 기재된 VL을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 예에서, 경쇄는 카파 불변 영역을 포함한다. 일부 예에서, 경쇄는 인간 카파 불변 영역을 포함한다. 일부 예에서, 경쇄는 람다 불변 영역을 포함한다. 일부 예에서, 경쇄는 인간 람다 불변 영역을 포함한다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 그의 항체는 본원에 기재된 VH를 포함하는 중쇄 및 본원에 기재된 VL을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄 및/또는 경쇄는 IgG (예를 들어, 인간 IgG) 불변 영역을 포함한다.

[0130] 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 본원에 제시된 VH CDR 1-3을 갖는 항체와 BMPRI/BMPRII로의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 유도체 또는 변이체이다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 본원에 제시된 VL CDR 1-3을 갖는 항체와 BMPRI/BMPRII로의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 유도체 또는 변이체이다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 본원에 제시된 VH CDR 1-3 및 본원에 제시된 VL CDR 1-3을 갖는 항체와 BMPRI/BMPRII로의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 유도체 또는 변이체이다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 본원에 제시된 VH 및/또는 VL을 갖는 항체와 BMPRI/BMPRII로의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 유도체 또는 변이체이다. 이들 항체는 특히 치료적 적용

을 위해 인간, 설치류 (예를 들어, 뮤린), 키메라 또는 인간화일 수 있다.

[0131] 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 본원에 제시된 VH 및 VL을 포함하는 항-BMPRI/BMPRII 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 유도체 또는 변이체이다.

[0132] 항체들 사이의 경쟁은 시험하에서 면역글로불린이 공통 항원, 예컨대 BMPRI/BMPRII에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 억제하는 검정에 의해 결정된다. 수많은 유형의 경쟁적 결합 검정이 공지되어 있다: 예를 들어, 고체상 직접 또는 간접 방사선 면역검정 (RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정; [Stahli et al., Methods in Enzymology 9 (1983), 242-253] 참고; 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA; [Kirkland et al., J. Immunol. 137 (1986), 3614-3619 및 Cheung et al., Virology 176 (1990), 546-552] 참고; 고체적 직접 표지된 검정, 고체상 직접 표지된 샌드위치 검정; [Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참고; I125 표지를 이용하는 고체상 직접 표지 RIA; [Morel et al., Molec. Immunol. 25 (1988), 7-15 및 Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32 (1990), 77-82] 참고. 전형적으로, 이러한 검정은 이들 비표지된 시험 면역글로불린 및 표지된 기준 면역글로불린, 즉, 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체를 함유하는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 BMPRI/BMPRII 또는 그의 응집물의 사용을 수반한다. 경쟁적 억제는 시험 면역글로불린의 존재하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 일반적으로, 시험 면역글로불린은 과량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 경쟁적 결합 검정은 관련 기술분야에 공지된 조건하에 수행된다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항체 (경쟁 항체)에는 기준 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체, 및 입체 장애가 발생하도록 기준 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근접하여 있는 인접한 에피토프에 결합하는 항체가 포함된다. 일반적으로, 경쟁 항체가 과량으로 존재하는 경우, 이는 공통 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 적어도 50% 또는 75%만큼 억제할 것이다. 따라서, 본 발명은 추가로 본원에 제시된 서열의 VH 및 VL을 포함하는 기준 항체가 BMPRI/BMPRII에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에 관한 것이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하는 단리된 폴리펩티드가 본원에서 제공되며, 여기서 중쇄 가변 영역의 VH-CDR 중 적어도 1개 또는 중쇄 가변 영역의 VH-CDR 중 적어도 2개는 본원에 개시된 항체로부터의 기준 중쇄 VH-CDR1, VH-CDR2 또는 VH-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다 (예를 들어, VH CDR 서열에 대해 표 1 및 실시예 참고). 대안적으로, VH의 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 영역은 본원에 개시된 항체로부터의 기준 중쇄 VH -CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다 (예를 들어, VH CDR 서열에 대해 표 1, 도 7, 및 실시예 참고). 따라서, 본원에 기재된 중쇄 가변 영역은 표 1, 도 7, 및 실시예의 서열과 관련된 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 폴리펩티드 서열을 가질 수 있다.

[0134] CDR은 관련 기술분야의 기술자에 의해 다양한 방법/시스템에 의해 정의된다. 이들 시스템 및/또는 정의는 수년에 걸쳐 개발되고 개선되었으며, 카바트, 코티아, IMGT, AbM 및 접촉이 포함된다. 카바트 정의는 서열 가변성을 기반으로 하고, 일반적으로 가장 흔히 사용된다. 코티아 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기반으로 한다. IMGT 시스템은 서열 가변성 및 가변 도메인 구조 내의 위치를 기반으로 한다. AbM 정의는 카바트와 코티아 사이의 절충안이다. 접촉 정의는 이용가능한 항체 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 예시적인 시스템은 카바트 및 코티아의 조합이다. 소프트웨어 프로그램 (예를 들어, 아비시스(abYsis) (bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.cgi) 및 파라톰, Kunik et al. PLoS Comput Biol 8(2): e1002388 (2012); Kunik et al., Nucleic Acids Res. 2012 Jul;40(Web Server issue):W521-4 (2012))이 이용가능하며, 항체 서열의 분석 및 CDR의 결정을 위해 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다.

[0135] 표 1에 정의된 구체적인 CDR 서열은 일반적으로 파라톰 예측을 기반으로 한다. 그러나, 구체적인 항체의 중쇄 CDR 또는 CDR 및/또는 경쇄 CDR 또는 CDR에 대한 언급이 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 바와 같이 모든 CDR 정의를 포함할 것임을 이해할 것이다.

[0136] 표 1이 파라톰 시스템에 의해 정의된 CDR을 나타내지만, 도 7에 도시된 바와 같이 다른 CDR 정의, 예를 들어 카바트, AbM, 접촉, IMGT 또는 코티아 시스템에 의해 정의된 CDR 또한 본 발명에 포함되며, 도 7 및 실시예에 나타낸 서열을 이용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이해될 수 있다.

[0137] 본원에 기재된 단리된 폴리펩티드는 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 영역이 본원에 나타낸 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 서열과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 것인 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함할 수 있다.

[0138] 추가로, 단리된 폴리펩티드는 어느 하나의 VH-CDR에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 제외하고는, VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 영역이 표 1 또는 실시예에 나타낸 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 서열과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 것인 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적이다.

[0139] 단리된 폴리펩티드는 경쇄 가변 영역의 VL-CDR 중 적어도 1개 또는 경쇄 가변 영역의 VL-CDR 중 적어도 2개가 본원에 개시된 항체로부터의 기준 경쇄 VL-CDR1, VL-CDR2 또는 VL-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 것인 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함할 수 있다 (예를 들어, VL CDR 서열에 대해 실시예, 표 1, 및 도 7 참고). 대안적으로, VL의 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 영역은 본원에 개시된 항체로부터의 기준 경쇄 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다 (예를 들어, VL CDR 서열에 대해 실시예, 표 1, 및 도 7 참고). 따라서, 경쇄 가변 영역은 표 1 또는 실시예의 서열과 관련된 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 폴리펩티드 서열을 가질 수 있다. 표 1이 VL-CDR을 나타내지만, 다른 CDR 정의, 예를 들어 카바트 또는 코티아 시스템에 의해 정의된 VL-CDR 또한 본 발명에 포함된다.

[0140] VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 영역이 표 1 및 도 7의 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 서열과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 것인 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 단리된 폴리펩티드 또한 본원에 제공된다.

[0141] 단리된 폴리펩티드는 어느 하나의 VL-CDR에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 제외하고는, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 영역이 표 1 및 도 7의 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 서열과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 것인 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL) 또한 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적이다.

[0142] 일반적으로, 각각의 항원 결합 도메인은 표 1 또는 도 7에 나열된 단일 클론으로부터의 모든 CDR을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인이 항원-결합 능력을 유지하는 한, 그들은 다중 클론으로부터의 CDR을 포함할 수 있다.

[0143] 면역글로불린 또는 그의 코딩 cDNA는 변형될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 키메라 항체, 인간화 항체, 단일-쇄 항체, Fab-단편, 이중-특이적 항체, 융합 항체, 표지된 항체 또는 이들 중 어느 하나의 유사체를 생성하는 단계(들) 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 상응하는 방법이 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 [Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", CSH Press, Cold Spring Harbor (1988)]에 기재되어 있다. 상기 항체의 유도체가 파지 디스플레이 기술에 의해 수득될 때, BIAcore 시스템에서 사용되는 표면 플라즈몬 공명을 이용하여, 본원에 기재된 항체 중 어느 하나와 동일한 에피토프에 결합하는 파지 항체의 효율성을 증가시킬 수 있다 (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). 키메라 항체의 생성은 예를 들어 국제 출원 WO89/09622에 기재되어 있다. 인간화 항체의 생성 방법은 예를 들어 유럽 출원 EP-A1 0 239 400 및 국제 출원 WO90/07861에 기재되어 있다. 본 발명에 따라 사용되는 항체의 추가의 공급원은 소위 이종 항체이다. 마우스에서 이종 항체, 예컨대 인간-유사 항체를 생성하기 위한 일반적인 원칙은 예를 들어 국제 출원 WO91/10741, WO94/02602, WO96/34096 및 WO 96/33735에 기재되어 있다. 상기에서 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 항체는 완전 항체 외에도 다양한 형태; 예를 들어 Fv, Fab 및 F(ab)2, 뿐만 아니라 단일 쇄로 존재할 수 있으며; 예를 들어 국제 출원 WO88/09344를 참고한다. 이러한 방법에 의해 제조된 항체 또한 본원에 제공된다.

[0144] 본원에 기재된 항체 또는 그들의 상응하는 면역글로불린 쇄(들)는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 아미노산 결실(들), 삽입(들), 치환(들), 부가(들) 및/또는 재조합(들) 및/또는 임의의 다른 변형(들)을 단독으로 또는 조합을 이용하여 추가로 변형될 수 있다. 면역글로불린 쇄의 아미노산 서열의 기초가 되는 DNA 서열에서 이러한 변형을 도입시키는 방법은 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 예를 들어 [Sambrook, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1989) N.Y. and Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y. (1994)]을 참고한다. 본원에 기재된 항체의 변형에는 하나 이상의 구성 아미노산에서의 화학적 및/또는 효소적 유도체화, 예컨대 측쇄 변형, 백본 변형, 및 N- 및 C-말단 변형, 예컨대 아세틸화, 히드록실화, 메틸화, 아미드화, 및 탄수화물 또는 지질 모이어티, 보조인자 등의 부착이 포함된다. 마찬가지로, 본 발명은 카르복실 말단에서 이종성 분자, 예컨대 면역자극성 리간드에 융합된 아미노 말단에서 기재된 항체 또는 그의 일부 단편을 포함하는 키메라 단백질의 생성을 포함하며; 예를 들어 기술적 세부사항에 대해서는 국제 출원 WO00/30680을 참고한다.

[0145] 추가로, 상기 기재된 결합 분자를 함유하는, 예를 들어 언급된 항체 중 어느 하나의 가변 영역의 CDR3 영역 (특히 중쇄의 CDR3, 이는 중쇄 CDR3 (HCDR3)이 더 큰 정도의 가변성 및 항원-항체 상호작용에서 우세한 참여를 갖는 영역인 것으로 빈번히 관찰되기 때문임)을 함유하는 것들을 포함하는 펩티드가 본원에 제공된다. 이러한 펩티드는 본원에 기재된 결합제를 생성하기 위한 재조합 수단에 의해 용이하게 합성되거나 또는 생성될 수 있다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 펩티드는 예를 들어 상업적으로 입수 가능한 자동화 펩티드 합성기를 사용하여 합성될 수 있다. 펩티드는 또한 펩티드를 발현하는 DNA를 발현 벡터에 도입시키고, 세포를 발현 벡터로 형질전환시켜 펩티드를 생성함으로써 재조합 기술에 의해 생성될 수 있다.

[0146] 따라서, 본원에 기재된 항-BMPRI/BMPRII 항체와 결합하고 언급된 성질을 나타내는, 즉, BMPRI/BMPRII를 특이적으로 인식하는 (그에 결합하는) 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 그의 결합 단편이 본원에 기재된다. 이러한 항체 및 결합 분자는 본원에 기재된 ELISA 및 웨스턴 블롯 및 면역조직화학에 의해 그들의 결합 특이성 및 친화도에 대해 시험될 수 있으며, 예를 들어 실시예를 참고한다.

[0147] 불멸화 B 세포 또는 B 기억 세포의 배양물로부터 직접적으로 면역글로불린을 수득하기 위한 대안으로서, 본원에 기재된 불멸화 세포는 후속적인 발현 및/또는 유전자 조작을 위한 재배열된 중쇄 및 경쇄 유전자좌의 공급원으로서 사용될 수 있다. 재배열된 항체 유전자는 적절한 mRNA로부터 역전사되어 cDNA를 생성할 수 있다. 원하는 경우, 중쇄 불변 영역은 상이한 이소타입의 것으로 교환될 수 있거나 또는 함께 제거될 수 있다. 가변 영역은 연결되어 단일 쇄 Fv 영역을 코딩할 수 있다. 다중 Fv 영역은 연결되어 1개 초과의 표적에 대한 결합 능력을 부여할 수 있거나, 또는 키메라 중쇄 및 경쇄 조합물이 사용될 수 있다. 유전 물질이 이용가능한 경우, 원하는 표적과 결합하는 그들의 능력을 모두 보유하는 상기 기재된 유사체의 설계는 간단하다. 항체 가변 영역을 클로닝하고 재조합 항체를 생성하는 방법은 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 [Gilliland et al., Tissue Antigens 47 (1996), 1-20; Doenecke et al., Leukemia 11 (1997), 1787-1792]에 기재되어 있다.

[0148] 적절한 유전 물질이 수득되고, 원하는 경우 유사체를 코딩하도록 변형된 후, 최소한 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 것들을 비롯하여 코딩 서열은 표준 재조합 숙주 세포에 형질감염될 수 있는 벡터에 함유된 발현 시스템에 삽입될 수 있다. 이러한 다양한 숙주 세포를 사용할 수 있지만, 효율적인 가공을 위해서는, 포유동물 세포가 고려될 수 있다. 이러한 목적에 유용한 전형적인 포유동물 세포주에는 CHO 세포, HEK 293 세포, 또는 NSO 세포가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0149] 이어서, 항체 또는 유사체의 생성은 숙주 세포의 성장 및 코딩 서열의 발현에 적절한 배양 조건하에 변형된 재조합 숙주를 배양함으로써 수행된다. 이어서, 항체는 배양물로부터 이를 단리함으로써 회수된다. 생성된 항체가 배지로 분비되도록 신호 펩티드를 포함하는 발현 시스템이 설계되지만, 세포내 생성 또한 가능하다.

[0150] 상기에 따라, 본 발명은 또한 본원에 기재된 항체 또는 등가의 결합 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 상기 기재된 항체의 면역글로불린 쇄의 가변 영역을 코딩한다. 전형적으로, 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 상기 가변 영역은 상기 항체의 가변 영역의 VH 및/또는 VL의 적어도 1개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

[0151] 관련 기술분야의 기술자는 상기 기재된 가변 도메인을 갖는 항체의 가변 도메인이 원하는 특이성 및 생물학적 기능을 갖는 다른 폴리펩티드 또는 항체의 구축을 위해 사용될 수 있음을 잘 이해할 것이다. 따라서, 상기 기재된 가변 도메인의 적어도 1개 이상의 CDR, 예를 들어 모든 CDR을 포함하고, 유리하게는 첨부된 실시예에 기재된 항체와 실질적으로 동일한 또는 유사한 결합 성질을 갖는 폴리펩티드 및 항체가 본원에 제공된다. 관련 기술분야의 기술자는 결합 친화도가 CDR 내에서 또는 초가변 루프 내에서 아미노산을 치환시킴으로써 개선될 수 있음을 알고 있으며 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196 (1987), 901-917), 이는 카바트에 의해 정의된 CDR과 부분적으로 중복되고; 예를 들어 [Riechmann, et al., Nature 332 (1988), 323-327]을 참고한다. 따라서, 언급된 CDR 중 1개 이상이 아미노산 치환을 1개 이상 또는 2개 이하로 포함하는 항체 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 그의 면역글로불린 쇄 중 하나 또는 둘 다에서 표 1에 제시된 가변 영역의 CDR 중 2개 또는 3개 모두를 포함한다.

[0152] 결합 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 바와 같이 하나 이상의 이펙터 기능을 매개하는 불변 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체 불변 영역에 대한 보체의 C1 성분의 결합은 보체계를 활성화시킬 수 있다. 보체의 활성화는 세포 병원체의 옵소닌화 및 용해에 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하고, 또한 자가면역 과민증에 관여할 수 있다. 추가로, 항체는 Fc 영역을 통해 다양한 세포 상의 수용체에 결합하고, 항체 Fc 영역 상의 Fc 수용체 결합 부위가 세포 상에 Fc 수용체 (FcR)에 결합한다. IgG (감마 수용체), IgE (엡실론 수용체),

IgA (알파 수용체) 및 IgM (mu 수용체)을 비롯한 상이한 부류의 항체에 대해 특이적인 수많은 Fc 수용체가 있다. 항체와 세포 표면 상의 Fc 수용체의 결합은 항체-코팅된 입자의 포식 및 파괴, 면역 복합체의 제거, 킬러 세포에 의한 항체-코팅된 표적 세포의 용해 (항체-의존성 세포-매개된 세포독성, 또는 ADCC로 지칭됨), 염증 매개인자의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 비롯한 수많은 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다.

[0153] 따라서, 본원에 기재된 일부 실시양태는 적어도 불변 영역 도메인 중 하나 이상의 분획은 결실되었거나, 또는 원하는 생화학적 특징, 예컨대 대략 동일한 면역원성을 갖는 전체의 변경되지 않은 항체와 비교할 때 감소된 이펙터 기능, 비공유적으로 이합체화하는 능력, BMPRI/BMPRII 부위에서 국소화하는 능력 증가, 감소된 혈청 반감기, 또는 증가된 혈청 반감기를 제공하도록 달리 변경된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위한 일부 항체는 면역글로불린 중쇄와 유사한 폴리펩티드 쇄를 포함하지만 1개 이상의 중쇄 도메인의 적어도 일부분이 결여된 도메인 결실된 항체이다. 예를 들어, 특정한 항체에서, 변형된 항체의 불변 영역의 한 전체 도메인이 결실될 것이고, 예를 들어 모든 또는 일부의 CH2 도메인이 결실될 것이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위한 특정한 항체는 글리코실화를 제거하도록 변경된 불변 영역, 예를 들어 IgM 중쇄 불변 영역을 가지며, 이는 본원에서 아글리코실화 또는 "agly" 항체로 지칭된다. 이러한 "agly" 항체는 효소적으로 뿐만 아니라 불변 영역에서 컨센서스 글리코실화 부위(들)을 조작함으로써 제조될 수 있다. 이론에 구애되지 않지만, "agly" 항체가 개선된 생체내 안전성 및 안정성 프로파일을 가질 수 있는 것으로 믿어진다. 원하는 이펙터 기능을 갖는 아글리코실화 항체를 생성하는 방법은 예를 들어 국제 출원 WO2005/018572에서 확인되며, 이는 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0154] 본원에 기재된 특정한 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에서, Fc 부분은 관련 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 이펙터 기능을 감소시키도록 돌연변이될 수 있다. 예를 들어, 불변 영역 도메인의 결실 또는 불활성화 (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통해)는 순환하는 변형된 항체의 Fc 수용체 결합을 감소시켜, BMPRI/BMPRII 국소화를 증가시킬 수 있다. 다른 경우에, 본 발명과 일치하는 불변 영역 변형은 보체 결합을 조절하여, 접합된 세포독소의 혈청 반감기 및 비특이적 회합을 감소시킬 수 있다. 불변 영역의 여전히 다른 변형을 이용하여, 증가된 항원 특이성 또는 항체 유연성으로 인해 개선된 국소화를 가능하게 하는 디술피드 연결 또는 올리고당류 모이어티를 변형시킬 수 있다. 변형으로 인한 생리학적 프로파일, 생체적합성 및 다른 생화학적 효과, 예컨대 BMPRI/BMPRII 국소화, 생체분포 및 혈청 반감기는 과도한 실험없이도 널리 공지된 면역학적 기술을 이용하여 측정하고 정량화할 수 있다.

[0155] 본원에 기재된 일부 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에서, Fc 부분을 돌연변이시키거나 또는 대안적인 단백질 서열로 교환하여, Fcɣ 수용체, LRP 또는 Thy1 수용체를 통한 항체의 수용체-매개된 엔도시토시스를 개선시킴으로써 또는 '슈퍼항체 기술' (이는 살아있는 세포를 손상시키지 않고 그 안으로 항체가 이동할 수 있게 하는 것임)에 의해 항체의 세포내 흡수를 증가시킬 수 있다 (Expert Opin. Biol. Ther. (2005), 237-241). 예를 들어, BMPRI/BMPRII 뿐만 아니라 세포 표면 수용체에 결합하는 특이적 서열을 갖는 세포 표면 수용체 또는 이중- 또는 다중-특이적 항체의 항체-결합 영역 및 동족 단백질 리간드의 융합 단백질의 생성은 관련 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 조작될 수 있다.

[0156] 본원에 기재된 일부 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에서, Fc 부분을 돌연변이시키거나 또는 대안적인 단백질 서열로 교환할 수 있거나, 또는 항체를 화학적으로 변형시켜 그의 혈액 뇌 장벽 침투를 증가시킬 수 있다.

[0157] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체의 변형된 형태는 관련 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 전체 전구체 또는 모 항체로부터 제조될 수 있다. 예시적인 기술은 하기에서 보다 상세하게 논의된다. 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 관련 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 제조되거나 또는 제작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자 또는 그의 단편은 "재조합적으로 생성되고", 즉, 재조합 DNA 기술을 이용하여 생성된다. 항체 분자 또는 그의 단편을 제조하기 위한 예시적인 기술은 본원의 다른 곳에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0158] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에는 예를 들어 공유 부착에 의해 항체가 그의 동족 에피토프에 특이적으로 결합하는 것이 방지되지 않도록 임의의 유형의 분자와 항체의 공유 부착에 의해 변형된 유도체 또한 포함된다. 예를 들어 비제한적으로, 항체 유도체에는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 가수분해성 절단, 세포 리간드 또는

다른 단백질과의 결합 등에 의해 변형된 항체가 포함된다. 임의의 수많은 화학적 변형이 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신의 대사 합성 등을 비롯하여 이로 제한되지 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 유도체는 1개 이상의 비고전적인 아미노산을 함유할 수 있다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 처리될 동물에서, 예를 들어 인간에서 유해한 면역 반응을 유도하지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 결합 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편은 환자, 예를 들어 인간 환자로부터 유래되고, 후속적으로 그들이 유래된 동일한 종, 예를 들어 인간에서 사용되어, 유해한 면역 반응의 발생을 경감시키거나 또는 최소화시킨다.

[0160] 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 탈면역화 또한 이용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "탈면역화"는 T 세포 에피토프를 변형시키기 위한 항체의 변경을 포함하며; 예를 들어 국제 출원 WO98/52976 및 WO00/34317을 참고한다. 예를 들어, 출발 항체로부터의 VH 및 VL 서열을 분석하고, 각각의 V 영역으로부터의 인간 T 세포 에피토프 "맵"은 서열 내의 상보성 결정 영역 (CDR) 및 다른 주요 잔기와 관련하여 에피토프의 위치를 나타낸다. T 세포 에피토프 맵으로부터 개별 T 세포 에피토프를 분석하여, 최종 항체의 활성을 변경시킬 위험이 낮은 대안적인 아미노산 치환을 확인한다. 아미노산 치환의 조합을 포함하는 광범위한 대안적인 VH 및 VL 서열을 설계하고, 이들 서열을 본원에 개시된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위해 후속적으로 광범위한 결합 폴리펩티드, 예를 들어 BMPRI/BMPRII-특이적 항체 또는 그의 면역특이적 단편에 혼입시킨 다음, 기능에 대해 시험한다. 전형적으로, 12 내지 24개의 변이체 항체를 생성하고 시험한다. 이어서, 변형된 V 및 인간 C 영역을 포함하는 완전한 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현 벡터에 클로닝하고, 후속적인 플라스미드를 전체 항체의 생성을 위해 세포주에 도입한다. 이어서, 항체를 적절한 생화학적 및 생물학적 검정에서 비교하고, 최적의 변이체를 확인한다.

[0161] 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 비롯하여 관련 기술분야에 공지된 매우 다양한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 공지된 것들을 비롯한 하이브리도마 기술을 이용하여 생성될 수 있고, 이는 예를 들어 [Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. (1988); Hammerling et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas Elsevier, N.Y., 563-681 (1981)]에 교시되어 있으며, 상기 참고문헌은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성된 항체로 제한되지 않는다. 용어 "모노클로날 항체"는 그가 생성된 방법이 아니라 임의의 진핵생물, 원핵생물, 또는 파지 클론을 비롯한 단일 클론으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 따라서, 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성된 항체로 제한되지 않는다.

[0162] 널리 공지된 하이브리도마 절차에서 (Kohler et al., Nature 256 (1975), 495), 포유동물로부터의 비교적 수명이 짧은 또는 필멸의 림프구, 예를 들어 본원에 기재된 뮤린 대상체로부터 유래된 B 세포는 불멸의 종양 세포주 (예를 들어, 골수종 세포주)와 융합되고, 따라서 불멸이며 또한 B 세포의 유전자 코딩된 항체를 생성할 수 있는 하이브리드 세포 또는 "하이브리도마"를 생성한다. 생성된 하이브리드는 선택, 희석 및 재성장에 의해 단일 유전자 균주로 분리되고, 각각의 개별 균주는 단일 항체의 형성을 위해 특이적 유전자를 포함한다. 이들은 원하는 항원에 대해 동질성인 항체를 생성하고, 그들의 순수한 유전자 혈통과 관련하여 "모노클로날"로 지칭된다.

[0163] 이렇게 제조된 하이브리도마 세포를 시딩하고, 융합되지 않은 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에서 성장시킨다. 관련 기술분야의 기술자는 하이브리도마의 형성, 선택 및 성장을 위한 시약, 세포주 및 배지가 수많은 공급원으로부터 상업적으로 입수가능하고, 표준 프로토콜이 널리 확립되어 있음을 잘 알 것이다. 일반적으로, 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 원하는 항원에 대한 모노클로날 항체의 생성에 대해 검정된다. 하이브리도마 세포에 의해 생성된 모노클로날 항체의 결합 특이성은 본원에 기재된 시험관내 검정, 예컨대 면역침전, 방사선 면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정된다. 원하는 특이성, 친화도 및/또는 활성을 갖는 항체를 생성하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 한계 희석 절차에 의해 클론을 서브클로닝하고, 표준 방법에 의해 성장시키며; 예를 들어 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, pp 59-103 (1986)]을 참고한다. 추가로, 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체를 예를 들어 단백질-A, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화도 크로마토그래피와 같은 통상적인 정제 절차에 의해 배양 배지, 복수 또는 혈청으로부터 분리할 수 있음을 이해할 것이다.

[0164] 일부 실시양태에서, 림프구를 미세 조작에 의해 선택하고, 가변 유전자를 단리할 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포를 면역화된 또는 자연 면역 포유동물, 예를 들어 인간으로부터 단리하고, 약 7 일 동안 시험관내

에서 배양할 수 있다. 배양물을 스크리닝 기준을 충족하는 특이적 면역글로불린에 대해 스크리닝할 수 있다. 양성 웰로부터의 세포를 단리할 수 있다. 개별 Ig-생성 B 세포를 FACS에 의해 또는 보체-매개된 용혈성 플라크 검정에서 이들을 확인함으로써 단리할 수 있다. Ig-생성 B 세포를 튜브로 미세조작할 수 있고, VH 및 VL 유전자를 예를 들어 RT-PCR을 이용하여 증폭시킬 수 있다. VH 및 VL 유전자를 항체 발현 벡터로 클로닝하고, 발현을 위해 세포 (예를 들어, 진핵생물 또는 원핵생물 세포)로 형질감염시킬 수 있다.

[0165] 대안적으로, 항체-생성 세포주를 관련 기술자에게 널리 공지된 기술을 이용하여 선택하고 배양할 수 있다. 이러한 기술은 다양한 실험실 매뉴얼 및 주요 간행물에 기재되어 있다. 이와 관련하여, 하기 기재된 방법 및 조성물에서 사용하기에 적합한 기술은 [Current Protocols in Immunology, Coligan et al., Eds., Green Publishing Associates and Wiley-Interscience, John Wiley and Sons, New York (1991)]에 기재되어 있으며, 보충자료를 비롯하여 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0166] 특이적 에피토프를 인식하는 항체 단편은 공지된 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, Fab 및 F(ab')2 단편은 재조합적으로, 또는 효소, 예컨대 파파인 (Fab 단편을 생성하기 위해) 또는 펩신 (F(ab')2 단편을 생성하기 위해)을 사용하여 면역글로불린 분자의 단백질 가수분해성 절단에 의해 생성될 수 있다. F(ab')2 단편은 가변 영역, 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 CH1 도메인을 함유한다. 이러한 단편은 예를 들어 면역글로불린의 면역특이적 부분을 검출 시약, 예컨대 방사성 동위원소에 커플링시키는 것을 수반하는 면역진단 절차에서 사용하기에 충분하다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 항체 분자의 적어도 1개의 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 하나 이상의 항체 분자로부터의 적어도 2개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 하나 이상의 항체 분자로부터의 적어도 3개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 하나 이상의 항체 분자로부터의 적어도 4개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 하나 이상의 항체 분자로부터의 적어도 5개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 하나 이상의 항체 분자로부터의 적어도 6개의 CDR을 포함한다. 대상 항체에 포함될 수 있는 적어도 1개의 CDR을 포함하는 예시적인 항체 분자가 본원에 기재된다.

[0168] 본원에 기재된 항체는 항체 합성을 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 특히 본원에 기재된 화학적 합성에 의해 또는 재조합 발현 기술에 의해 생성될 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 합성 불변 영역을 포함하며, 여기서 1개 이상의 도메인은 부분적으로 또는 완전히 결실된다 ("도메인-결실된 항체"). 일부 실시양태에서, 상용성인 변형된 항체는 도메인 결실된 구축물 또는 변이체를 포함할 것이고, 여기서 전체 CH2 도메인이 제거되었다. 다른 실시양태의 경우, 짧은 연결 펩티드가 결실된 도메인을 대체하여, 가변 영역에 대한 유연성 및 이동의 자유를 제공할 수 있다. 관련 기술분야의 기술자는 이러한 구축물이 항체의 이화작용 비율에 대한 CH2 도메인의 조절 성질로 인해 특히 바람직하다는 것을 알 것이다. 도메인 결실된 구축물은 IgG1 인간 불변 도메인을 코딩하는 벡터를 사용하여 유래될 수 있고, 예를 들어 국제 출원 WO02/060955 및 WO02/096948A2를 참고한다. 이 벡터는 CH2 도메인을 결실시키고, 도메인 결실된 IgG1 불변 영역을 발현하는 합성 벡터를 제공하도록 조작된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 미니바디이다. 미니바디는 관련 기술분야에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수 있으며, 예를 들어 미국 특허 5,837,821 또는 국제 출원 WO 94/09817을 참고한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 단량체 서브유닛 사이의 회합을 허용하고 BMPRI/BMPRII와의 결합을 보유하는 한 몇개의 또는 심지어 단일 아미노산의 결실 또는 치환을 갖는 면역글로불린 중쇄를 포함한다. 예를 들어, CH2 도메인의 선택된 영역에서 단일 아미노산의 돌연변이는 실질적으로 Fc 결합을 감소시켜 BMPRI/BMPRII 국소화를 증가시키는데 충분할 수 있다. 유사하게, 조절된 이펙터 기능 (예를 들어 보체 결합)을 제어하는 1개 이상의 불변 영역 도메인의 해당 부분을 간단히 결실시키는 것이 바람직할 수 있다. 불변 영역의 이러한 부분 결실은 대상 불변 영역 도메인과 연관된 다른 바람직한 기능을 손상시키지 않고 항체의 선택된 특징 (혈청 반감기)을 개선시킬 수 있다. 더욱이, 상기 언급된 바와 같이, 개시된 항체의 불변 영역은 생성된 구축물의 프로파일을 개선시키는 1개 이상의 아미노산의 돌연변이 또는 치환을 통해 합성될 수 있다. 이와 관련하여, 변형된 항체의 형태 및 면역원성 프로파일을 실질적으로 유지하면서 보존된 결합 부위 (예를 들어, Fc 결합)에 의해 제공된 활성을 방해하는 것이 가능할 수 있다. 여전히 다른 실시양태는 바람직한 특징, 예컨대 이펙터 기능을 개선시키기 위해 또는 더 많은 세포독소 또는 탄수화물 부착을

제공하기 위해 불변 영역에 1개 이상의 아미노산의 부가를 포함한다. 이러한 실시양태에서, 선택된 불변 영역 도메인으로부터 유래된 특정한 서열을 삽입하거나 또는 복제하는 것이 바람직할 수 있다.

[0172] 본 발명은 또한 본원에 기재된 항체 분자 (예를 들어, VH 영역 및/또는 VL 영역)의 변이체 (예컨대 유도체)를 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 항체를 제공하며, 항체 또는 그의 단편은 BMPRI/BMPRII에 면역특이적으로 결합한다. 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 표준 기술을 이용하여, 아미노산 치환을 일으키는 부위-지정 돌연변이 유발 및 PCR-매개된 돌연변이 유발을 비롯하여 이로 제한되지 않는, 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에서의 돌연변이를 도입시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체 (예컨대 유도체)는 기준 VH 영역, VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL 영역, VL-CDR1, VL-CDR2, 또는 VL-CDR3에 대해 50개 미만의 아미노산 치환, 40개 미만의 아미노산 치환, 30개 미만의 아미노산 치환, 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 코딩한다. 대안적으로, 돌연변이는 코딩 서열의 전체 또는 일부에 걸쳐 무작위로, 예컨대 포화 돌연변이 유발에 의해 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성 (예를 들어, BMPRI/BMPRII와 결합하는 능력)을 보유하는 돌연변이체를 확인하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0173] 예를 들어, 항체 분자의 프레임워크 영역에서만 및 CDR 영역에서만 돌연변이를 도입시키는 것이 가능하다. 도입된 돌연변이는 침묵 또는 중립 미스센스 돌연변이일 수 있고, 예를 들어 항체가 항원에 결합하는 능력에 전혀 또는 거의 영향을 미치지 않으며, 실제로 이러한 일부 돌연변이는 아미노산 서열을 전혀 변경시키지 않는다. 이들 유형의 돌연변이는 코돈 사용을 최적화하거나 또는 하이브리도마의 항체 생성을 개선시키는데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 항체를 코딩하는 코돈-최적화된 코딩 영역은 본원의 다른 곳에 개시되어 있다. 대안적으로, 비중립 미스센스 돌연변이는 항체가 항원에 결합하는 능력을 변경시킬 수 있다. 대부분의 침묵 및 중립 미스센스 돌연변이의 위치는 프레임워크 영역에 있을 가능성이 높고, 대부분의 비중립 미스센스 돌연변이는 CDR에 있을 가능성이 높지만, 이것이 절대적인 요건은 아니다. 관련 기술분야의 기술자는 원하는 성질을 갖는, 예컨대 항원-결합 활성에서의 변경이 없는 또는 결합 활성에서의 변경이 있는 (예를 들어, 항원-결합 활성에서의 개선 또는 항체 특이성에서의 변화) 돌연변이체 분자를 설계하고 시험할 수 있다. 돌연변이 유발 후에, 코딩된 단백질은 일상적으로 발현될 수 있고, 코딩된 단백질의 기능성 및/또는 생물학적 활성 (예를 들어, BMPRI/BMPRII의 적어도 1개의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 능력)은 본원에 기재된 기술을 이용하여 또는 관련 기술분야에 공지된 기술을 일상적으로 변형시킴으로써 결정될 수 있다.

[0174] BMPRI/BMPRII-결합제, 예를 들어 비제한적으로 본원에 기재된 BMPRI/BMPRII-결합 항체는 임의의 생체내 또는 시험관내 모델을 이용하여 특징분석될 수 있다. 관련 기술자는 본원에 기재된 BMPRI/BMPRII 결합제 (예를 들어, 항체)가 본원에 기재된 마우스 모델에서 특징분석될 수 있음을 용이하게 이해한다.

[0175] **III. 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드**

[0176] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또한 본원에 제공된다. 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 비변형된 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드로 구성될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 단일- 및 이중 가닥 DNA, 단일- 및 이중 가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중 가닥 RNA, 및 단일- 및 이중 가닥 영역의 혼합물인 RNA, 단일 가닥일 수 있거나 또는 더욱 전형적으로 이중 가닥 또는 단일- 및 이중 가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 구성될 수 있다. 또한, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 삼중 가닥 영역으로 구성될 수 있다. 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 변형된 염기, 또는 안정성 또는 다른 이유로 변형된 DNA 또는 RNA 백본을 또한 함유할 수 있다. "변형된" 염기에는 예를 들어 트리틸화 염기 및 특이한 염기, 예컨대 이노신이 포함된다. DNA 및 RNA에 대해 다양한 변형이 이루어질 수 있으며; 따라서, "폴리뉴클레오티드"는 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태를 포함한다.

[0177] 면역글로불린 (예를 들어, 면역글로불린 중쇄 부분 또는 경쇄 부분)으로부터 유래된 폴리펩티드의 비천연 변이체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실이 코딩된 단백질에 도입되도록 면역글로불린의 뉴클레오티드 서열에 1개 이상의 뉴클레오티드 치환, 부가 또는 결실을 도입시킴으로써 생성될 수 있다. 돌연변이는 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이 유발 및 PCR-매개된 돌연변이 유발에 의해

도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 보존적 아미노산 치환은 1개 이상의 비필수 아미노산 잔기에서 이루어진다.

[0178] 널리 공지된 바와 같이, RNA는 표준 기술, 예컨대 구아니디늄 이소티오시아네이트 추출 및 침전에 이어 원심분리 또는 크로마토그래피에 의해 원래의 B 세포, 하이브리도마 세포 또는 다른 형질전환된 세포로부터 단리될 수 있다. 바람직한 경우, mRNA는 표준 기술, 예컨대 올리고 dT 셀룰로스 상에서의 크로마토그래피에 의해 총 RNA로부터 단리될 수 있다. 적합한 기술은 관련 기술분야에서 익숙하다. 일부 실시양태에서, 항체의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 cDNA는 널리 공지된 방법에 따라 역전사효소 및 DNA 폴리머라제를 이용하여 동시에 또는 별도로 제조될 수 있다. PCR은 공개된 중쇄 및 경쇄 DNA 및 아미노산 서열을 기반으로 하여 컨센서스 불변 영역 프라이머에 의해 또는 더욱 특이적인 프라이머에 의해 개시될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, PCR은 또한 항체 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA 클론을 단리하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 경우, 라이브러리는 컨센서스 프라이머 또는 더 큰 상동성 프로브, 예컨대 인간 불변 영역 프로브에 의해 스크리닝될 수 있다.

[0179] DNA, 전형적으로 플라스미드 DNA는 관련 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 세포로부터 단리될 수 있고, 예를 들어 재조합 DNA 기술과 관련하여 상기 참고문헌에서 상세하게 제시된 널리 공지된 표준 기술에 따라 제한 맵핑되고 시퀀싱될 수 있다. 물론, DNA는 단리 과정 또는 후속적인 분석 동안에 임의의 시점에서 본 발명에 따라 합성될 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 중쇄 가변 영역의 CDR 중 적어도 1개 또는 중쇄 가변 영역의 VH-CDR 중 적어도 2개는 본원에 개시된 항체로부터의 기준 중쇄 VH-CDR1, VH-CDR2 또는 VH-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 대안적으로, VH의 VH-CDR1, VH-CDR2 또는 VH-CDR3 영역은 본원에 개시된 항체로부터의 기준 중쇄 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 따라서, 이 실시양태에 따라 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 실시예에 나타낸 폴리펩티드 서열과 관련된 VH-CDR1, VH-CDR2 또는 VH-CDR3 폴리펩티드 서열을 갖는다.

[0181] 일부 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 어느 하나의 VH-CDR에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 제외하고는, VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 영역은 실시예에 나타낸 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 그룹과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적이다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 경쇄 가변 영역의 VL-CDR 중 적어도 1개 또는 경쇄 가변 영역의 VL-CDR 중 적어도 2개는 본원에 개시된 항체로부터의 기준 경쇄 VL-CDR1, VL-CDR2 또는 VL-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 대안적으로, VL의 VL-CDR1, VL-CDR2 또는 VL-CDR3 영역은 본원에 개시된 항체로부터의 기준 경쇄 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 따라서, 이 실시양태에 따라 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 실시예에 나타낸 폴리펩티드 서열과 관련된 VL-CDR1, VL-CDR2 또는 VL-CDR3 폴리펩티드 서열을 갖는다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 어느 하나의 VL-CDR에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 제외하고는, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 영역은 실시예에 나타낸 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 그룹과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서 아미노산 치환은 보존적이다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 (VH)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 영역은 실시예에 나타낸 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3 그룹과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 (VL)을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 여기서 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 영역은 실시예에 나타낸 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3 그룹과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다.

[0186] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 두 폴리펩티드 또는 두 폴리뉴클레오티드 사이의 "서열 동일성"은 한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 아미노산 또는 핵산 서열을 제2 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 서열과 비교함으로써 결정된다. 본원에서 논의될 때, 임의의 특정한 폴리펩티드가 또 다른 폴리펩티드와 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한지 여부는 관련 기술분야에 공지된 방법 및 컴퓨터 프로그램/소프트웨어, 예컨대 비제한적으로 BESTFIT 프로그램 (위스콘신(Wisconsin) 서열 분석 패키지, 유닉스(Unix)에 대한 버전 8, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 53711 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 유니버시티 리서치 파크)을 이용하여 결정될 수 있다. BESTFIT는 [Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics 2 (1981), 482-489]의 로컬 상동성 알고리즘을 사용하여, 두 서열 사이에 상동성을 갖는 최상의 절편을 찾는다. 특정한 서열이 예를 들어 본원에 기재된 기준 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편)과 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해 BESTFIT 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 사용할 때, 물론 동일성의 백분율이 기준 폴리펩티드 서열의 전장에 걸쳐 계산되고, 기준 서열에서 아미노산의 총 개수의 최대 5%의 상동성 갭이 허용되도록 파라미터가 설정된다.

[0187] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 나타낸 항-BMPRI/BMPRII 항체의 VH 또는 VL 영역의 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진다. 이와 관련하여, 관련 기술분야의 기술자는 적어도 경쇄 및/또는 중쇄의 가변 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 면역글로불린 쇄 둘 다 또는 하나만의 가변 도메인을 코딩할 수 있음을 잘 이해할 것이다. 추가로, 본원에서, 예를 들어 실시예, 도 7, 또는 표 1에서 제시된 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다.

[0188] 일부 실시양태에서, 기준 중쇄 VH와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 또는 95% 동일한 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 기준 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에 제시된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 기준 경쇄 VL과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 또는 95% 동일한 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 기준 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에 제시된다.

[0190] 다른 곳에 기재된 바와 같이 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 단편 또한 본원에 제공된다. 추가로, 본원에 기재된 융합 폴리뉴클레오티드, Fab 단편, 및 다른 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또한 고려된다.

[0191] 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생성되거나 또는 제작될 수 있다. 예를 들어, 항체의 뉴클레오티드 서열이 공지되어 있는 경우, 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 [Kutmeier et al., BioTechniques 17 (1994), 242]에 기재된 바와 같이 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 조립될 수 있으며, 이는 간략히 항체를 코딩하는 서열의 부분을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 중첩시키고, 어닐링하고, 이들 올리고뉴클레오티드를 라이게이션한 다음, 라이게이션된 올리고뉴클레오티드를 PCR에 의해 증폭시킴으로써 합성하는 것을 수반한다.

[0192] 대안적으로, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 적합한 공급원으로부터의 핵산으로부터 생성될 수 있다. 특정한 항체를 코딩하는 핵산을 함유하는 클론을 이용할 수는 없지만, 항체 분자의 서열이 공지되어 있는 경우, 항체를 코딩하는 핵산은 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화할 수 있는 합성 프라이머를 사용하여 PCR 증폭에 의해, 또는 예를 들어 항체를 코딩하는 cDNA 라이브러리로부터 cDNA 클론을 확인하기 위해 특정한 유전자 서열에 대해 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여 클로닝함으로써, 적합한 공급원 (예를 들어, 항체 cDNA 라이브러리, 또는 BMPRI/BMPRII-특이적 항체를 발현하는 임의의 조직 또는 세포, 예컨대 항체를 발현하기 위해 선택된 하이브리도마 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리, 또는 상기 세포로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 폴리A+ RNA)으로부터 화학적으로 합성될 수 있거나 또는 수득될 수 있다. 이어서, PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산을 관련 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법을 이용하여 복제가능한 클로닝 벡터에 클로닝시킬 수 있다.

[0193] 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체의 뉴클레오티드 서열 및 상응하는 아미노산 서열이 결정되면, 뉴클레오티드 서열의 조작을 위해 관련 기술분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 재조합 DNA 기술, 부위 지정 돌연변이 유발, PCR 등을 이용하여 그의 뉴클레오티드 서열을 조작하여, 상이한 아미노산 서열을 갖는 항체를 생성할 수 있고, 예를 들어 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 생성할 수 있다 (예를 들어, [Sambrook

et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990) 및 Ausubel et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1998)]에 기재된 기술을 참고하며, 둘 다 그들의 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0194] **IV. 융합 단백질 및 접합체**

[0195] 일부 실시양태에서, 항체 폴리펩티드는 항체와 일반적으로 회합되지 않는 아미노산 서열 또는 1개 이상의 모이어티를 포함한다. 예시적인 변형이 하기에 더욱 상세하게 기재된다. 예를 들어, 본원에 기재된 단일-쇄 fv 항체 단편은 가요성 링커 서열을 포함할 수 있거나, 또는 기능성 모이어티 (예를 들어, PEG, 약물, 독소, 또는 표지, 예컨대 형광, 방사성, 효소, 핵 자성, 중금속 등)를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0196] 본원에 기재된 항체 폴리펩티드는 융합 단백질을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 융합 단백질은 예를 들어 적어도 1개의 표적 결합 부위, 및 적어도 1개의 이종성 부분, 즉, 천연에서는 자연적으로 연결되지 않는 부분을 갖는 면역글로불린 BMPRI/BMPRII-결합 도메인을 포함하는 키메라 분자이다. 아미노산 서열은 일반적으로 융합 폴리펩티드로 함께 합쳐지는 별도의 단백질로 존재할 수 있거나, 또는 이들은 일반적으로 동일한 단백질로 존재할 수 있지만 융합 폴리펩티드에서 새로운 정렬로 배치된다. 융합 단백질은 예를 들어 화학적 합성에 의해, 또는 펩티드 영역이 원하는 관계로 코팅되는 폴리뉴클레오티드를 생성하고 번역함으로써 생성될 수 있다.

[0197] 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드에 적용되는 용어 "이종성"은 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드가 비교되는 나머지 개체의 것과 별개의 개체로부터 유래된 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에서 사용된 바와 같이, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유사체에 융합된 "이종성 폴리펩티드"는 동일한 종의 비-면역글로불린 폴리펩티드, 또는 상이한 종의 면역글로불린 또는 비-면역글로불린 폴리펩티드로부터 유래된다.

[0198] 본원의 다른 곳에서 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 추가로 N- 또는 C-말단에서 이종성 폴리펩티드에 재조합적으로 융합될 수 있거나 또는 폴리펩티드 또는 다른 조성물에 화학적으로 접합될 수 있다 (공유 및 비공유 접합 포함). 예를 들어, 항체는 검출 검정에서 표지로서 유용한 분자, 및 이펙터 분자, 예컨대 이종성 폴리펩티드, 약물, 방사성 핵종 또는 독소에 재조합적으로 융합되거나 또는 접합될 수 있으며; 예를 들어 국제 출원 WO92/08495; WO91/14438; WO89/12624; 미국 특허 번호 5,314,995; 및 유럽 특허 출원 EP 0 396 387을 참고한다.

[0199] 일부 예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약물에 접합된다. 이러한 약물 접합체를 생성하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재되어 있다 (예를 들어, 하기 실시예 참고). 일부 예에서, 약물은 면역억제 약물이다 (예를 들어 면역억제 약물의 예에 대해서는 예를 들어 하기 섹션 "면역억제 또는 면역조절 약물" 참고). 일부 예에서, 약물은 탁솔이다. 일부 예에서, 약물은 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 직접적으로 접합된다. 일부 예에서, 약물은 링커를 통해 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 접합된다. 약물을 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 접합시키기 위해 사용될 수 있는 링커의 예에는 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC) 또는 말레이미도카프로일-발린-시트룰린-p-아미노벤조일옥시카르보닐 (mc-vc-PAB)이 포함된다. 일부 예에서, 약물은 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 공유 접합된다. 약물과 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 공유 접합은 하기 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 예를 들어, 약물은 카르복실산 기를 생성하기 위해 예를 들어 글루타르알데히드를 이용하여 화학적으로 변형될 수 있으며, 이어서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC)/N-히드록시숙포숙신이미드 (NHS) 화학을 이용하여 활성화되고; 생성된 약물은 우선적으로 항체 또는 그의 항원-결합 단편 상의 1급 아민 (예를 들어, 예컨대 리신 상의 것들)과 반응한다 (즉, 그에 접합한다).

[0200] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 펩티드 결합 또는 변형된 펩티드 결합, 즉, 펩티드 동배체에 의해 서로 연결된 아미노산으로 구성될 수 있고, 20가지 유전자-코딩된 아미노산 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. 항체는 천연 과정, 예컨대 번역후 가공에 의해, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 화학적 변형 기술에 의해 변형될 수 있다. 이러한 변형은 기본 교재 및 더욱 상세한 논문, 뿐만 아니라 방대한 연구 문헌에 널리 기재되어 있다. 변형은 펩티드 백본, 아미노산 측쇄 및 아미노 또는 카르복실 말단을 비롯한 항체의 어디에서나, 또는 모이어티, 예컨대 탄수화물 상에서 발생할 수 있다. 동일한 유형의 변형이 주어진 항체의 몇몇 부위에서 동일한 또는 다양한 정도로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 주어진 항체는 여러 유형의 변형을 함유할 수 있다. 항체는 예를 들어 유비퀴틴화의 결과로서 분지형일 수 있고, 이들은 분지가 있거나 없이 환형일 수 있다. 환형, 분지형, 및 분지형 환형 항체는 번역후 천연 과정으로부터 생성될 수 있거나 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 변형에는 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈

의 공유 부착, 헴 모이어티의 공유 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 가교, 환형화, 디술피드 결합형성, 탈메틸화, 공유 가교의 형성, 시스테인의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 히드록실화, 아이오딘화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, PEG화, 단백질 가수분해성 가공, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질로 아미노산의 전달-RNA 매개된 부가, 예컨대 아르기닐화, 및 유비퀴틴화가 포함되며; 예를 들어 [Proteins - Structure And Molecular Properties, T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York 2nd Ed., (1993); Posttranslational Covalent Modification Of Proteins, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pgs. 1-12 (1983); Seifter et al., Meth. Enzymol. 182 (1990), 626-646; Rattan et al., Ann. NY Acad. Sci. 663 (1992), 48-62)]을 참고한다.

[0201] 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체, 및 이종성 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 항체의 VH 영역 중 임의의 하나 이상의 아미노산 서열 또는 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편 또는 변이체의 VL 영역 중 임의의 하나 이상의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드, 및 이종성 폴리펩티드 서열을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위한 융합 단백질은 항체 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체의 VH-CDR 중 임의의 1, 2, 3개의 아미노산 서열, 또는 항체 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체의 VL-CDR 중 임의의 1, 2, 3개의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드, 및 이종성 폴리펩티드 서열을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편, 유도체 또는 변이체의 VH-CDR3의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드, 및 이종성 폴리펩티드 서열을 포함하며, 융합 단백질은 BMPRI/BMPRII에 특이적으로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 항체의 적어도 1개의 VH 영역의 아미노산 서열 및 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편, 유도체 또는 변이체의 적어도 1개의 VL 영역의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드, 및 이종성 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질의 VH 및 VL 영역은 BMPRI/BMPRII에 특이적으로 결합하는 단일 공급원 항체 (또는 scFv 또는 Fab 단편)에 상응한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 진단 및 치료 방법에서 사용하기 위한 융합 단백질은 항체의 VH CDR 중 임의의 1, 2, 3개 또는 그 초과의 아미노산 서열 및 항체 또는 그의 단편 또는 변이체의 VL CDR 중 임의의 1, 2, 3개 또는 그 초과의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드, 및 이종성 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH-CDR(들) 또는 VL-CDR(들) 중 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과는 본원에 기재된 단일 공급원 항체 (또는 scFv 또는 Fab 단편)에 상응한다. 이들 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자 또한 본원에 제공된다.

[0202] 문헌에 보고된 예시적인 융합 단백질에는 T 세포 수용체의 융합체 (Gascoigne et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 (1987), 2936-2940); CD4 (Capon et al., Nature 337 (1989), 525-531; Traunecker et al., Nature 339 (1989), 68-70; Zettmeissl et al., DNA Cell Biol. USA 9 (1990), 347-353; 및 Byrn et al., Nature 344 (1990), 667-670); L-셀렉틴 (귀소 수용체) (Watson et al., J. Cell. Biol. 110 (1990), 2221-2229; 및 Watson et al., Nature 349 (1991), 164-167); CD44 (Aruffo et al., Cell 61 (1990), 1303-1313); CD28 및 B7 (Linsley et al., J. Exp. Med. 173 (1991),721-730); CTLA-4 (Lisley et al., J. Exp. Med. 174 (1991), 561-569); CD22 (Stamenkovic et al., Cell 66 (1991), 1133-1144); TNF 수용체 (Ashkenazi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 10535-10539; Lesslauer et al., Eur. J. Immunol. 27 (1991), 2883-2886; 및 Peppel et al., J. Exp. Med. 174 (1991), 1483-1489 (1991)); 및 IgE 수용체 a (Ridgway and Gorman, J. Cell. Biol. 115 (1991), Abstract No. 1448)가 포함된다.

[0203] 본원의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 폴리펩티드의 생체내 반감기를 증가시키기 위해 또는 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 면역검정에서 사용하기 위해 이종성 폴리펩티드에 융합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PEG는 그들의 생체내 반감기를 증가시키기 위해 본원에 기재된 항체에 접합될 수 있으며; 예를 들어 [Leong et al., Cytokine 16 (2001), 106-119; Adv. in Drug Deliv. Rev. 54 (2002), 531; 또는 Weir et al., Biochem. Soc. Transactions 30 (2002), 512]을 참고한다.

[0204] 더욱이, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 그들의 정제 또는 검출을 용이하게 하기 위해 마커 서열, 예컨대 펩티드에 융합될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 마커 아미노산 서열은 무엇보다도 헥사-히스티딘 펩티드 (HIS), 예컨대 pQE 벡터에 제공된 태그 (퀴아젠, 인크.(QIAGEN, Inc.), 91311 캘리포니아주 채츠워쓰 이튼 애비뉴 9259)이며, 여러 가지가 상업적으로 입수가능하다. [Gentz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86 (1989), 821-824]에 기재된 바와 같이, 예를 들어 헥사-히스티딘은 융합 단백질의 편

리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그에는 "HA" 태그 (인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응함) (Wilson et al., Cell 37 (1984), 767) 및 "플래그" 태그가 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0205] 융합 단백질은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있으며; 예를 들어 미국 특허 번호 5,116,964 및 5,225,538을 참고한다. 융합이 이루어지는 정확한 부위는 융합 단백질의 분비 또는 결합 특징을 최적화하기 위해 실험적으로 선택될 수 있다. 이어서, 융합 단백질을 코딩하는 DNA는 발현을 위해 숙주 세포에 형질감염된다.

[0206] 본원에 기재된 항체는 접합되지 않은 형태로 사용될 수 있거나, 또는 예를 들어 분자의 치료 성질을 개선시키기 위해, 표적 검출을 용이하게 하기 위해, 또는 환자의 영상화 또는 요법을 위해 적어도 1종의 다양한 분자에 접합될 수 있다. 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 정제가 수행되는 경우 정제 전에 또는 후에 표지되거나 또는 접합될 수 있다. 특히, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 치료제, 전구약물, 펩티드, 단백질, 효소, 바이러스, 지질, 생물학적 반응 변형제, 제약 작용제, 또는 PEG에 접합될 수 있다.

[0207] 통상적인 항체를 비롯하여 면역독소인 접합체는 관련 기술분야에 널리 기재되어 있다. 독소는 통상적인 커플링 기술에 의해 항체에 커플링될 수 있거나, 또는 단백질 독소 부분을 함유하는 면역독소가 융합 단백질로서 생성될 수 있다. 본원에 기재된 항체는 이러한 면역독소를 수득하기 위해 상응하는 방식으로 사용될 수 있다. 이러한 면역독소의 예시는 [Byers, Seminars Cell. Biol. 2 (1991), 59-70 및 Fanger, Immunol. Today 12 (1991), 51-54]에 의해 기재된 것들이다.

[0208] 관련 기술분야의 기술자는 접합체가 또한 접합되는 선택된 작용제에 따라 다양한 기술을 이용하여 조립될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 비오틴을 갖는 접합체는 예를 들어 BMPRI/BMPRII 결합 폴리펩티드와 비오틴의 활성화된 에스테르, 예컨대 비오틴 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 반응시킴으로써 제조된다. 유사하게, 형광 마커를 갖는 접합체는 커플링제, 예를 들어 본원에 나열된 것들의 존재하에, 또는 이소티오시아네이트 또는 플루오레세인-이소티오시아네이트와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체의 접합체는 유사한 방식으로 제조된다.

[0209] 진단제 또는 치료제에 접합된 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체 또한 본원에 제공된다. 항체는 진단적으로, 예를 들어 BMPRI/BMPRII-관련 질환의 존재를 입증하기 위해, BMPRI/BMPRII-관련 질환을 가질 위험을 나타내기 위해, BMPRI/BMPRII-관련 질환의 발달 또는 진행을 모니터링하기 위해, 즉, 예를 들어 주어진 치료 및/또는 예방 레지멘의 효능을 결정하기 위한 임상 시험 절차의 일부로서 사용될 수 있다. 검출은 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체와 검출가능한 물질의 커플링에 의해 용이해질 수 있다. 검출가능한 물질의 예에는 다양한 효소, 보결 분자단, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 다양한 양전자 방출 단층촬영을 이용하는 양전자 방출 금속, 및 비방사성 상자성 금속 이온이 포함되며; 예를 들어 진단제로서 사용하기 위해 항체에 접합될 수 있는 금속 이온에 대해서는 미국 특허 번호 4,741,900을 참고한다. 적합한 효소의 예에는 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제가 포함되고; 보결 분자단 복합체의 적합한 예에는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴이 포함되고; 적합한 형광 물질의 예에는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린이 포함되고; 발광 물질의 예에는 루미놀이 포함되고; 생물발광 물질의 예에는 루시페라제, 루시페린 및 에쿼린이 포함되고; 적합한 방사성 물질의 예에는 125I, 131I, 111In 또는 99Tc가 포함된다.

[0210] 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 또한 화학발광 화합물에 커플링시킴으로써 검출가능하게 표지될 수 있다. 이어서, 화학발광-태그 부착된 항체의 존재는 화학 반응의 과정 동안에 발생하는 발광의 존재를 검출함으로서 결정된다. 화합물을 표지하는 특히 유용한 화학발광체의 예에는 루미놀, 이소루미놀, 테로마틱 아크리디늄 에스테르, 이미다졸, 아크리디늄 염 및 옥살레이트 에스테르가 포함된다.

[0211] 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체가 검출가능하게 표지될 수 있는 방식 중 하나는 그를 효소에 연결시키고, 연결된 생성물을 효소 면역검정 (EIA)에서 사용하는 것이다 (Voller, A., "The Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" Microbiological Associates Quarterly Publication, Walkersville, Md., Diagnostic Horizons 2 (1978), 1-7); Voller et al., J. Clin. Pathol. 31 (1978), 507-520; Butler, Meth. Enzymol. 73 (1981), 482-523; Maggio, E. (ed.), Enzyme Immunoassay, CRC Press, Boca Raton, Fla., (1980); Ishikawa, E. et al., (eds.), Enzyme Immunoassay, Kgaku Shoin, Tokyo (1981)). 항체에 결합된 효

소는 적절한 기질, 바람직하게는 발색 기질과 반응할 것이고, 이러한 방식으로 예를 들어 분광광도법, 형광측정법 또는 시각적 수단에 의해 검출될 수 있는 화학적 모이어티를 생성한다. 항체를 검출가능하게 표지하게 위해 사용될 수 있는 효소에는 말레이트 데히드로게나제, 스타필로코커스 뉴클레아제, 델타-5-스테로이드 이소머라제, 효모 알콜 데히드로게나제, 알파-글리세로포스페이트, 데히드로게나제, 트리오스 포스페이트 이소머라제, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 아스파라기나제, 글루코스 옥시다제, 베타-갈락토시다제, 리보뉴클레아제, 우레아제, 카탈라제, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 글루코아밀라제 및 아세틸콜린에스테라제가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 추가로, 검출은 효소에 대한 발색 기질을 사용하는 비색 방법에 의해 달성될 수 있다. 검출은 또한 유사하게 제조된 표준과 비교하여 기질의 효소 반응의 정도의 시각적 비교에 의해 달성될 수 있다.

[0212] 검출은 또한 임의의 다양한 다른 면역검정을 이용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 방사성 표지시킴으로써, 방사선 면역검정 (RIA)을 이용하여 항체를 검출하는 것이 가능하다 (예를 들어, [Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, (March, 1986)]을 참고하며, 이는 본원에 참고로 포함됨). 방사성 동위원소는 감마 카운터, 섬광 카운터 또는 자가방사기록을 비롯하여 이로 제한되지 않는 수단에 의해 검출될 수 있다.

[0213] 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 또한 형광 방출 금속, 예컨대 152Eu, 또는 란타니드 계열의 다른 것들을 이용하여 검출가능하게 표지될 수 있다. 이들 금속은 디에틸렌트리아민펜트아세트산 (DTPA) 또는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)과 같은 금속 킬레이팅제를 사용하여 항체에 부착될 수 있다.

[0214] 다양한 모이어티를 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체에 접합시키는 기술은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 [Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. (1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), Marcel Dekker, Inc., pp. 623-53 (1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), Academic Press pp. 303-16 (1985), and Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", Immunol. Rev. 62 (1982), 119-158]을 참고한다.

[0215] 언급된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 결합 분자, 예를 들어 결합 폴리펩티드, 예를 들어 항체 또는 그의 면역특이적 단편의 안정성 또는 효능을 개선시키는 모이어티가 접합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PEG는 그들의 생체내 반감기를 증가시키기 위해 본원에 기재된 결합 분자에 접합될 수 있다. Leong et al., Cytokine 16 (2001), 106; Adv. in Drug Deliv. Rev. 54 (2002), 531; 또는 Weir et al., Biochem. Soc. Transactions 30 (2002), 512.

[0216] **이중-특이적 및 다중-특이적 항체**

[0217] 본원에 기재된 이중-특이적 및 다중-특이적 항체 시약은 이 경로의 유형 I 및 유형 II 수용체의 복합체를 조립하기 위해 대용 리간드로서 작용할 수 있다. 이들 시약은 유형 I 및 유형 II 수용체의 조립을 개시하여, 하류 SMAD 단백질을 인산화시키고, 내인성 리간드와 유사한 방식으로 신호전달을 조절한다. 수용체의 겹치는 특이성으로 인해 대부분이 다수의 별개의 유형 I 및 유형 II 리간드와 쌍을 형성할 수 있는 내인성 리간드와 대조적으로, 본 출원의 이중-특이적 및 다중-특이적 시약은 유형 I 및 유형 II 수용체의 특이적 쌍을 표적화한다. 수용체의 특이적 쌍을 표적화함으로써, 이들 시약은 내인성 리간드와 일반적으로 관련된 다른 수용체 쌍 형성과 관련이 없이 이들 수용체 쌍의 하류에서 특이적 기능을 유도할 수 있다. 수용체의 이러한 선택적 표적화는 주어진 내인성 리간드에 의해 달리 활성화될 수 있는 다른 수용체 쌍의 활성화를 피하면서, 수용체의 특이적 쌍의 활성화에 의해 생성되는 활성을 동원할 수 있다. 수용체의 이러한 선택적 표적화는 치료 목적을 위해 바람직하지 않은 효과를 제거하면서 주어진 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 바람직한 활성을 강화시킬 수 있다.

[0218] 본원에 기재된 표면 BMP/TGF-베타 수용체의 다양한 조합물에 대한 특이성을 갖는 이중-특이적 항체는 예를 들어 광범위한 맥락에서 치료적으로 사용될 수 있다. TGF-베타 슈퍼패밀리의 유형 I 및 유형 II 수용체를 인식하는 다중-특이적 또는 이중-특이적 항체는 내인성 BMP, 액티빈, GDF, 및 TGF-베타 리간드와 유사하게 SMAD 이펙터,

유전자 전사, 및 세포 생물학 및 운명의 특이적 BMP 또는 TGF-베타 경로-특이적 활성화를 유도할 수 있다.

[0219] 신호전달 이중-특이적 항체는 천연 리간드의 무차별성을 갖지 않고, 전신 투여에도 불구하고 특이적 표적 조직에서 특이적 세포 효과를 유도하는 방법을 제공한다. 천연 리간드의 경우에 종종 있는 다중 유형 II 및 다중 유형 I 수용체에 결합하는 대신에, 이중-특이적 것은 단일 유형 II 및 유형 I 쌍을 표적화한다. 이는 신호전달 및 표적화된 조직의 생물학적 효과를 제한한다. 순환에서 반감기가 수분 내지 수시간으로 측정되는 천연 리간드와 달리, 이중-특이적 신호전달 분자는 원하는 생물학적 효과에 따라 조정될 수 있는 약동학을 갖는다. 이중-특이적 IgG Fc 분자는 일반적으로 치료적 IgG 분자 또는 다른 IgG Fc 융합 분자의 경우와 같이 수주의 반감기를 가질 것으로 예상된다. 그러나, Fc가 없는 이중-특이적 분자, 즉, F(ab')2 단편, 또는 이중-특이적 단일-쇄 Fv (scFv) 분자로서 발현되는 수분 또는 수시간 정도의 더 짧은 반감기를 갖도록 또한 설계될 수 있다. 이중-특이적 IgG Fc는 천연 IgG Fc 도메인 또는 돌연변이성 IgG Fc 도메인의 사용에 따라 ADCC 또는 보체 고정 기능을 기반으로 하여 특정한 효과에 대해 지시될 수 있다.

[0220] 세포외 매트릭스 글리코사미노글리칸에 결합하여 순환으로부터 또는 표적 세포로부터 격리되게 하는 헤파란 술페이트 결합 도메인을 갖는 천연 리간드와는 달리, 조작된 이중-특이적 신호전달 분자는 더욱 유리한 분포 및 약력학을 위해 다양한 조직을 표적화하도록 전신으로 투여될 수 있다.

[0221] 뮤테인으로 공지된 BMP/TGF-베타 신호전달 경로의 돌연변이된 단백질 리간드는 더욱 선택적인 수용체 표적화, 조직 표적화, 또는 약동학 및 약력학을 갖도록 설계될 수 있다. BMP/TGF-베타 신호전달 경로의 뮤테인이 선택적인 방식으로 그들의 기능 중 일부와 관련되도록 생성될 수 있지만, 이들 뮤테인은 면역원성일 가능성이 있으며, 항-약물 항체 반응은 이들 치료 시약의 효과를 중화시켜, 반복 사용 또는 노출에 의해 그들의 효과를 감소시키거나 또는 제거할 뿐만 아니라, 내인성 리간드에 대한 병원성 자가면역 반응을 유발하여, 그의 필수 기능을 억제하고 내인성 생리학적 기능의 영구적인 손상을 유발할 수 있다.

[0222] 조작된 다중-특이적 및 이중-특이적 항체 시약이 항-약물 항체 반응을 일으킬 수 있지만, 다른 치료 항체와 유사하게 이들 반응 및 그들의 상응하는 효과는 내인성 항체 이디오타입 및 펩티드 서열과 일치하도록 서열 최적화시킴으로써, 뿐만 아니라 단백질 발현 및 단백질 폴딩, 제형화 및 전달 시스템을 최적화시킴으로써 최소화될 수 있다. 본 발명자들은 다른 치료 항체와 유사하게 항-약물 항체 반응의 발달 (존재하는 경우)이 여러 원인으로 치료 효능을 방해하지 않을 것으로 예상한다.

[0223] 이 경로의 여러 내인성 리간드는 헤파란 술페이트 결합 도메인을 통한 세포외 매트릭스 단백질에 의해, 또는 활성을 조절하는 이들 조직에서 생화학적 변화에 의해 활성화를 보류 중인 잠재적인 활성 부위에서 이들 단백질을 격리시키는 역할을 하는 다른 세포외 매트릭스 단백질에 의해 천연적으로 결합된다. 이들 상호작용은 또한 투여된 내인성 리간드가 표적 세포에 대해 작용하는 능력을 제한할 수 있다. 따라서, 이들 단백질은 전신 투여에 적합하지 않을 수 있다. 이 경로를 표적화하는 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체 시약은 전신으로 투여될 수 있고, 치료 효과를 위해 다양한 조직 구획으로 확산될 수 있다. 조작된 이중-특이적 신호전달 분자는 더욱 유리한 분포 및 약력학을 위해 다양한 조직을 표적화하도록 전신으로 투여될 수 있다. 이 경로를 표적화하는 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체 시약은 대안적으로 특이적 조직 구획에서 그들의 효과를 집중시키기 위해 귀소 도메인에 의해 표적화할 수 있다.

[0224] 본원에서 사용된 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 또는 그의 면역학적으로 활성인 부분, 즉, 항원-결합 부분을 지칭한다. 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 부분의 예에는 F(ab) 및 $F(ab')_2$ 단편이 포함되며, 이는 항원에 결합하는 능력을 보유한다. 이러한 단편은 상업적으로 또는 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 수득될 수 있다. 예를 들어 F(ab)2 단편은 일반적으로 1개의 F(ab)2 단편 및 Fc 부분의 수많은 소형 펩티드를 생성하는 비-특이적 엔도펩티다제인 효소 예컨대 펩신에 의해 항체를 표적화함으로써 생성될 수 있다. 생성된 F(ab)2 단편은 2개의 디술피드-연결된 Fab 단위로 구성된다. Fc 단편은 광범위하게 분해되고, 투석, 겔 여과 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의해 F(ab)2로부터 분리될 수 있다. F(ab) 단편은 환원제의 존재하에 IgG 분자를 유사한 크기의 3개의 단편: 2개의 Fab 단편 및 1개의 Fc 단편으로 소화시키는 비-특이적 티올-엔도펩티다제인 파파인을 이용하여 생성될 수 있다. Fc 단편이 관심의 대상인 경우, 파파인은 50,00 달톤 Fc 단편을 수득하기 때문에 선택된 효소이며; F(ab) 단편을 단리하기 위해서는, Fc 단편을 예를 들어 단백질 A/G를 사용하여 친화도 정제에 의해 제거할 수 있다. F(ab) 단편을 생성하기 위해 수많은 키트가 상업적으로 이용가능하다. 또한, 항원-결합 단편을 생성하기 위해 상업적으로 이용가능한 서비스, 예를 들어 바이오 익스프레스(Bio Express, 뉴햄프셔주 웨스트 레바논)를 이용할 수 있다. 항체는 적어도 이중-특이적 (즉, 동일한 또는 상이한 항원 상의 2개의 상이한 에피토프를 인식함; 예를 들어 [Brinkmann and Kontermann, MAbs. 2017 Feb-Mar;

9(2): 182-212] 참고) 또는 다중-특이적 (즉, 2개 초과의 에피토프를 인식하는 것을 나타냄; 예를 들어 [Egan et al., MAbs. 2017 Jan; 9(1): 68-84] 참고)일 수 있다.

[0225] 항체는 탈면역화 또는 인간화, 완전 인간, 비-인간, 예를 들어 뮤린, 또는 단일 쇄 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 이펙터 기능을 가지며, 보체를 고정시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 또는 없다. 예를 들어, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합을 지원하지 않는 이소타입 또는 아형, 단편 또는 다른 돌연변이체일 수 있으며, 예를 들어 이는 돌연변이 유발된 또는 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.

[0226] 바람직한 실시양태에서, 항체는 단일 쇄 항체이다. 단일-쇄 항체 (scFV)는 조작될 수 있다 (예를 들어 [Colcher et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 880:263-80 (1999); 및 Reiter, Clin. Cancer Res. 2:245-52 (1996); Ahmad et al., Clin Dev Immunol. 2012;2012:980250; Brinkmann and Kontermann, MAbs. 2017 Feb-Mar; 9(2): 182-212] 참고). 단일 쇄 항체는 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다가 항체를 생성하도록 이량체화 또는 다량체화될 수 있다.

[0227] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중-특이적 및 다중-특이적 시약은 2개 이상 상이한 scFV를 포함하고, 이들 각각은 상이한 단백질 표적에 결합하고; 각각의 scFv는 인트라바디 가요성 펩티드 링커에 의해 함께 결합된 중쇄 (VH) 및 경쇄 (VL)의 가변 영역을 포함한다. 이 인트라바디 링커는 VH 및 VL 쇄가 적절하게 폴딩되고 상호작용하도록 충분히 길어야 하며, 친수성 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인트라바디 링커는 Gly 및 Ser 잔기의 스트레치를 포함하며, 임의적으로 하전된 Glu 및 Lys가 산재되어 가용성을 증강시킨다. 예를 들어, [Ahmad et al., Clin Dev Immunol. 2012;2012:980250]을 참고한다.

[0228] 이어서, scFV는 예를 들어 5-50, 15-40 또는 20-30 개 아미노산 (예를 들어, 적어도 5, 10, 15 또는 20 개 아미노산, 25, 35, 40 또는 50 개 이하의 아미노산, 모든 범위는 종점으로서 상기 숫자를 가짐)의 가요성 인트라바디 링커에 의해 함께 연결된다. 인트라바디 링커에는 조작된 링커, 예를 들어 짧은 알라닌 링커 (Ala3), 친수성 링커, 글리신-세린-풍부 링커, 나선형 링커, 및 다양한 면역글로불린 및 비-면역글로불린 분자로부터 유래된 천연 링커가 포함될 수 있다. [Brinkmann and Kontermann, MAbs. 2017 Feb-Mar; 9(2): 182-212]. 일부 실시양태에서, 20 개 잔기 $(G_4S)_4$ 링커, 또는 GGGGSG (서열식별번호: 103); GGGGSGGGS (서열식별번호: 104); GSGGGGDGGGGSG (서열식별번호:194); GGGGSGGGGSGDGSS (서열식별번호:195), EGKSSGSGSDSKAS (서열식별번호:105) 또는 EGKSSGSGSESKAS (서열식별번호:106); SGGGGSGGGGSSGSGGGGDGGGGSG (서열식별번호:192); SGGGGSGGGGSSGSGGGGDGGGGSGGT (서열식별번호:107); SGGSGGGGSSGGGGSGGGGSSGGGGDGGGGSG (서열식별번호:193); GSGGGGDSGGGGSGGGGSSGGGGSG (서열식별번호:195); GSGGGGDSGGGGSGGSGGSGGGSGGGGSG (서열식별번호:196); 또는 SGGSGGGGSSGGGGSGGGGSSGGGGDGGGGSGGT (서열식별번호:108) 중 하나 이상의 예가 사용된다. 일부 실시양태에서, 링커 중 1개는 또는 1개 이상, 예를 들어 2, 4, 6개 또는 그 초과의 히스티딘 잔기, 예를 들어 GGHHHHHHHHGG (서열식별번호:198); SGGGGSHHHHHHHHSGGGGS (서열식별번호:199); 또는 SGGGGSGGHHHHHHHHGGSGGGGS (서열식별번호:200)를 포함한다. 이중-특이적 scFV는 VH-VL 또는 VL-VH로 배열될 수 있고; 더욱 고차 배수도 마찬가지로 임의의 순서로 배열될 수 있다.

[0229] 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 각각의 유형 I 및 유형 II 수용체에 대한 항원-결합 도메인을 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 생체내 또는 시험관내에서 관심 항원 (예를 들어, 유형 I 또는 II 수용체 모두 또는 그의 일부)에 의해 이전에 면역화된 포유동물 (예를 들어, 마우스)의 비장으로부터 항체-분비 면역 세포 (림프구)를 수득하는 것을 포함할 수 있다. 이어서, 항체-분비 림프구를 세포 배양물에서 무한히 복제될 수 있는 골수종 세포 또는 형질전환된 세포와 융합시켜, 불멸의 면역글로불린-분비 세포주를 생성한다. 생성된 융합된 세포, 또는 하이브리도마를 배양하고, 생성된 콜로니를 원하는 모노클로날 항체의 생성에 대해 스크리닝한다. 이러한 항체를 생성하는 콜로니를 클로닝하고, 생체내 또는 시험관내에서 성장시켜 다량의 항체를 생성한다. 이러한 세포를 융합시키는 이론적 기반 및 실제 방법론에 대한 설명은 [Kohler and Milstein, Nature 256:495 (1975)]에 제시되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 클론의 항원-결합 영역의 서열은 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0230] 인간 유형 I 또는 II 수용체 단백질에 대한 예시적인 서열은 표 A에 제시된다.

[0231] **표 A - 유형 I 및 II BMPR**

수용체	유형	NCBI 진뱅크 RefSeq 수탁 번호.
액티빈 A 수용체 유사 유형 1, ALK1, ACVRL1	I	NP_000011.2
액티빈 A 수용체 유형 1, ALK2, ACVR1	I	NP_001096.1
골 형태발생 단백질 수용체 유형 1A, ALK3, BMPR1A	I	NP_004320.2
액티빈 A 수용체 유형 1B, ALK4, ACVR1B	I	NP_004293.1 이소형 a NP_064732.3 이소형 b NP_064733.3 이소형 c
형질전환 성장 인자 베타 수용체 1, ALK5, TGFBR1	I	NP_004603.1 이소형 1 NP_001124388.1 이소형 2 NP_001293139.1 이소형 3
골 형태발생 단백질 수용체 유형 1B, ALK6, BMPR1B	I	NP_001243722.1 이소형 a NP_001194.1 이소형 b
액티빈 A 수용체 유형 1C, ALK7, ACVR1C	I	NP_660302.2 이소형 1 NP_001104501.1 이소형 2 NP_001104502.1 이소형 3 NP_001104503.1 이소형 4
액티빈 A 수용체 유형 2A, ACTRIIA, ACVR2	II	NP_001607.1 이소형 1 NP_001265508.1 이소형 2
액티빈 A 수용체 유형 2B, ACTRIIB, ACVR2B	II	NP_001097.2
골 형태발생 단백질 수용체 유형 2, BMPR2, BMPR2	II	NP_001195.2
형질전환 성장 인자 베타 수용체 2, TGFBR2, TGFBR2	II	NP_001020018.1 이소형 a NP_003233.4이소형 b
항-뮐러렌 호르몬 수용체 유형 2, AMHR2, AMHR2	II	NP_065434.1 이소형 1 NP_001158162.1 이소형 2 NP_001158163.1 이소형 3

[0232]

[0233] CDR 및 scFV에 대한 예시적인 서열이 본원에서, 예를 들어 표 1에서 제공된다. 본 발명의 항체에서 사용된 서열은 표적에 결합하는 능력 및 기준 항체의 효능작용 활성을 유지하는 한 본원에 제공된 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99% 동일할 수 있으며, 예를 들어 기준 항체의 활성 수준의 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%일 수 있다. 두 서열 사이의 "동일성"의 계산은 다음과 같이 수행될 수 있다. 최적의 비교 목적을 위해 서열을 정렬시킨다 (예를 들어, 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있고, 비교 목적을 위해 동일하지 않은 서열은 무시될 수 있음). 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 기준 서열 길이의 적어도 70% (예를 들어, 적어도 80%, 90% 또는 100%)이다. 이어서, 상응하는 뉴클레오티드 위치에서 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오티드로 점유되는 경우, 분자는 해당 위치에서 동일하다. 두 서열 사이의 % 동일성은 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 개수의 함수이다.

[0234] 두 서열 사이의 서열의 비교 및 % 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 두 뉴클레오티드 서열 사이의 % 동일성은 블로썸(Blossum 62) 매트릭스, PAM250 매트릭스, NWSgapdna.CMP 매트릭스를 이용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램 (gcg.com에서 이용가능함)에 포함된 [Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)] 알고리즘을 이용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 두 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 % 동일성은 PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 이용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 포함된 [E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0235] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중-특이적 및 다중-특이적 시약은 예를 들어 표 B 또는 C에 제공된 공지된 항-유형 I 또는 항-유형 II 수용체 항체로부터의 1개 이상의 항원-결합 도메인을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0236] **표 B - 예시적인 항-유형 I 또는 항-유형 II 수용체 항체 서열**

공보 번호/저널	저자/발명자/출원인	표적	날짜
Nature Structural Biology, 7(6):492-496	커쉬 티, 세발드 더블유, 및 드레이어 엠케이	항-BMPRIA	2000
US 2013/0089560	샤터어-코타우드 비씨 및 구메이 에이엘	형태발생 단백질 수용체 결합제 및 그의 사용 방법	2013
WO 2018/183376	리젤 파마슈티컬즈, 인크.	ACVR2A-특이적 항체 및 그의 사용 방법	2018
US 2013/0344067	액셀레론 파마, 인크.	ACVRL1 수용체 및 리간드 길항제 및 그의 용도	2013
US 7,537,762	암젠 프리몬트 인크., 화이자 인크.	액티빈 수용체-유사 키나제-1에 대한 인간 모노클로날 항체	2009
US 10,428,148	사이타마 메디컬 유니버시티, 다이이치 산쿄 캄파니	항-ACVR1	2019
US 2016/0075772	레게네론 파마슈티컬즈	진행성 골화성 섬유이형성증의 치료 (항-ACVR1)	2016
US 2015/0125471	INSERM, 유니버시트 폴 사바터 툴로스 III, 센터 내셔널 데 라 리서치 사이언티픽	염증의 빈혈의 치료 및 진단에서 사용하기 위한 방법 및 제약 조성물	2015
US 9,611,321	폭스 체이스 캔서 센터	합리적으로 설계된 항-뮐러란 억제 물질 유형 Ii 수용체 항체	2017
WO 2019/086331	바이엘 악티엔게젤샤프트	ACVRL1 및 BMPR2에 결합하는 이중특이적 항체	2019
US 9,969,806	노파르티스 아게	고관절 골절 수술 후 근육 질량 및 기능을 개선시키기 위한 비마그루맙의 투여 (항-ACVR2A/B)	2018
WO 2011/056497	제넨테크 인크.	액티빈 수용체 유형 IIB 조성물 및 사용 방법	2010
US 10,260,068	스미토모 다이니폰 파마 코. 리미티드, 쿄토 유니버시티	진행성 골화성 섬유이형성증에 대한 예방제 및 치료제 (항-ACVR1)	2019
US 9,493,556	액셀레론 파마 인크.	ACVR2A 결합제 및 그의 용도	2016
WO 95/30003	크리에이티브 바이오몰레큘즈 인크., 더 루드빅 인스티튜트 포 캔서 리서치	형태발생 단백질-특이적 세포 표면 수용체 및 그의 용도 (유형 I 및 II 수용체 표적)	1995
US 2011/0182904	짐머맨 디. 셸비 엠, 스리니바산 엠, 벨 엠, 싱 에스, 레블란 에이치엔, 젠스 케이디, 스프로울 티더블유	골 형태발생 단백질 및 그의 수용체에 대한 항체 및 그의 사용 방법	2011

[0237]

공보 번호/저널	저자/발명자/출원인	표적	날짜
EP 3345921	노프 제이, 시라 제이, 쿠마르 알	항-ACTRIIB 항체	2018
US 9,365,65	파이지 제이, 글라스 디, 하타케야마 에스, 리차드슨 비피, 트리필리프 이	항-ACTRIIB 항체	2016
US 2017/0306027	노프 제이, 쿠마르 알, 그린베르그 에이, 피어살 알에스, 세이코 디에스, 카스통과이 알, 리 지, 다곤 와이	항-ALK7 항체	2017

[0238]

[0239] 표 C - WO2019086331로부터의 서열

CDR	서열	SEQ ID NO:
제1 이중특이적 항체 구축물 **(TPP-14696)**		
쇄 1 (TPP-13654/항-ACVRL1)		
CDR H1	IYAMS	184.
CDR H2	AISGSGGSTYYADSVKG	185.
CDR H3	DFDY	186.
CDR L1	SGSSSNIGSNYVY	187.
CDR L2	GNINRPS	188.
CDR L3	AAWDDSLNGRV	189.
쇄 2 (TPP-13667/항-BMPR2)		
CDR H1	NAWMN	190.
CDR H2	SISSSSSYIYYADSVKG	191.
CDR H3	AVAAGGMFWGLDQ	192.
CDR L1	SGSRSNIGSNSVH	193.
CDR L2	GNSNRPS	194.
CDR L3	QSYDSSLNDHVV	195.
제2 이중특이적 항체 구축물 **(TPP-14719)**		
쇄 1 (TPP-13660/항-ACVRL1)		
CDR H1	SYAMS	196.
CDR H2	NINQDGSEKNYVDSMRG	197.
CDR H3	EFDY	198.
CDR L1	SGSSSNIGSNYVY	199.
CDR L2	GNNKRPS	200.
CDR L3	AAWDDSLNGRV	201.

[0240]

CDR	서열	**SEQ ID NO:**
체 2 (TPP-13469/항-BMPR2)		
CDR H1	DYYMT	202.
CDR H2	SISGGSTYYADSRKG	203.
CDR H3	DFGVAGWFGQYGMDV	204.
CDR L1	TGSSSNIGAGYDVH	205.
CDR L2	RSNQRPS	206.
CDR L3	SSYAGNYNLV	207.
	개별 항-**ACVRL1** 항체 클론	
TPP-13660		
CDR H1	SYAMS	208.
CDR H2	NINQDGSEKNYVDSMR	209.
CDR H3	EFDY	210.
CDR L1	SGSSSNIGSNYVY	211.
CDR L2	GNNKRPS	212.
CDR L3	AAWDDSLNGRV	213.
TPP-13654		
CDR H1	IYAMS	214.
CDR H2	AISGSGGSTYYADSVKG	215.
CDR H3	DFDY	216.
CDR L1	SGSSSNIGSNYVY	217.
CDR L2	GNINRPS	218.
CDR L3	AAWDDSLNGRV	219.

[0241]

CDR	서열	SEQ ID NO:
	개별 항-BMPR2 항체 클론	
TPP-13667		
CDR H1	NAWMN	220.
CDR H2	SISSSSSYIYYADSVKG	221.
CDR H3	AVAAGGMFWGLDQ	222.
CDR L1	SGSRSNIGSNSVH	223.
CDR L2	GNSNRPS	224.
CDR L3	QSYDSSLNDHVV	225.
TPP-13469		
CDR H1	DYYMT	226.
CDR H2	SISGGSTYYADSRKG	227.
CDR H3	DFGVAGWFGQYGMDV	228.
CDR L1	TGSSSNIGAGYDVH	229.
CDR L2	RSNQRPS	230.
CDR L3	SSYAGNYNLV	231.

[0242]

[0243] 이중-특이적 및 다중-특이적 항체는 예를 들어 유전자 조작된 세포 또는 동물에서 예를 들어 항체를 코딩하는 서열을 포함하는 핵산으로부터 발현될 수 있으며, 이어서 정제된다. 따라서, 항체를 코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 바람직하게는 발현 벡터 또한 본원에 제공된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하며, 플라스미드, 코스미드 또는 바이러스 벡터가 포함될 수 있다. 벡터는 자율 복제할 수 있거나, 또는 숙주 DNA에 통합될 수 있다. 바이러스 벡터에는 예를 들어 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관된 바이러스가 포함된다.

[0244] 벡터는 숙주 세포에서 핵산의 발현에 적합한 형태로 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 발현될 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 조절 서열을 포함한다. 용어 "조절 서열"에는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)가 포함된다. 조절 서열에는 뉴클레오티드 서열, 뿐만 아니라 조직-특이적 조절 및/또는 유도 서열의 구성적 발현을 지시하는 것들이 포함된다. 발현 벡터의 설계는 형질전환될 숙주 세포의 선택, 원하는 단백질 발현 수준 등과 같은 인자에 따라 좌우될 수 있다. 본 발명의 발현 벡터는 숙주 세포에 도입되어, 본원에 기재된 항체를 코딩하는 본원에 기재된 핵산에 의해 코팅되는 융합 단백질 또는 폴리펩티드를 비롯한 단백질 또는 폴리펩티드를 생성할 수 있다.

[0245] 재조합 발현 벡터는 원핵생물 또는 진핵생물 세포에서 본원에 기재된 항체의 발현을 위해 설계될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 이. 콜라이(*E. coli*), 곤충 세포 (예를 들어, 바큘로바이러스 발현 벡터 사용), 효모 세포 또는 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 적합한 숙주 세포는 [Goeddel, (1990) Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA]에서 추가로 논의된다. 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 예를 들어 T7 프로모터 조절 서열 및 T7 폴리머라제를 사용하여 시험관내에서 전사되고 번역될 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여, 본원에 기재된 방법 또는 조성물에서 사용하기 위해 발현 또는 번역 후에 본원에 기재된 항체를 정제할 수 있다.

[0246] 대안적으로, 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산, 또는 핵산의 발현을 위한 벡터 (예를 들어, 바이러스 벡터)를 그를 필요로 하는 대상체에게 전달할 수 있다.

[0247] **V. 항체 폴리펩티드의 발현**

[0248] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 제공하기 위해 단리된 유전 물질을 조작한 후, 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 원하는 양의 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있는 숙주 세포로의 도입을 위한 발현 벡터에 삽입된다. 표적 분자에 결합하는 항체, 또는 그의 단편, 유도체 또는 유

사체, 예를 들어 항체의 중쇄 또는 경쇄의 재조합 발현이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 항체 분자, 또는 항체의 중쇄 또는 경쇄, 또는 그의 일부분 (바람직하게는 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 함유함)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 수득한 후, 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 재조합 DNA 기술에 의해 항체 분자의 생성을 위한 벡터를 생성할 수 있다. 따라서, 뉴클레오티드 서열을 코딩하는 항체를 함유하는 폴리뉴클레오티드를 발현시킴으로써 단백질을 제조하는 방법이 본원에 기재된다. 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 방법을 이용하여, 항체 코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 구축할 수 있다. 이들 방법에는 예를 들어 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체내 유전자 재조합이 포함된다. 따라서, 본원에 기재된 항체 분자, 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 그의 중쇄 또는 경쇄, 또는 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 프로모터에 작동가능하게 연결된 복제가능한 벡터가 본원에 기재된다. 이러한 벡터는 항체 분자의 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고 (예를 들어, 국제 출원 WO 86/05807 및 WO 89/01036; 및 미국 특허 번호 5,122,464 참고), 항체의 가변 도메인을 전체 중쇄 또는 경쇄의 발현을 위해 이러한 벡터에 클로닝할 수 있다.

[0249] 용어 "벡터" 또는 "발현 벡터"는 숙주 세포에 도입되어 원하는 유전자를 발현하는 비히클로서 본원에 기재된 방법에 따라 사용되는 벡터를 의미하기 위해 본원에서 사용된다. 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 바와 같이, 이러한 벡터는 플라스미드, 파지, 바이러스 및 레트로바이러스로 이루어진 군으로부터 용이하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 벡터는 선택 마커, 원하는 유전자의 클로닝을 용이하게 하기 위한 적절한 제한 부위, 및 진핵생물 또는 원핵생물 세포에 진입하고/거나 복제하는 능력을 포함할 것이다. 수많은 발현 벡터 시스템이 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터의 한 부류는 동물 바이러스, 예컨대 소 유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 우두 바이러스, 바큘로바이러스, 레트로바이러스 (RSV, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스로부터 유래된 DNA 요소를 사용한다. 다른 것들은 내부 리보솜 결합 부위를 갖는 폴리시스트론 시스템의 사용을 수반한다. 추가로, DNA를 염색체에 통합시킨 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 가능하게 하는 하나 이상의 마커를 도입시킴으로써 선택될 수 있다. 마커는 영양요구성 숙주에 대한 원영양체, 살생물제 내성 (예를 들어, 항생체) 또는 중금속, 예컨대 구리에 대한 내성을 제공할 수 있다. 선택가능한 마커 유전자는 발현될 DNA 서열에 직접적으로 연결되거나, 또는 공동 형질전환에 의해 동일한 세포에 도입될 수 있다. mRNA의 최적의 합성을 위해 추가의 요소 또한 필요할 수 있다. 이들 요소에는 신호 서열, 스플라이스 신호, 뿐만 아니라 전사 프로모터, 인핸서, 및 종결 신호가 포함된다.

[0250] 특정한 실시양태에서, 클로닝된 가변 영역 유전자는 상기 논의된 바와 같이 중쇄 및 경쇄 불변 영역 유전자 (예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역 유전자)와 함께 발현 벡터에 삽입된다. 진핵생물 세포에서 발현을 유도할 수 있는 임의의 발현 벡터가 사용될 수 있다. 적합한 벡터의 예에는 플라스미드 pcDNA3, pHCMV/Zeo, pCR3.1, pEF1/His, pIND/GS, pRc/HCMV2, pSV40/Zeo2, pTRACER-HCMV, pUB6/V5-His, pVAX1, 및 pZeoSV2 (인비트로젠(Invitrogen, 캘리포니아주 샌디에고)로부터 입수가능함), 및 플라스미드 pCI (프로메가(Promega, 위스콘신주 매디슨)로부터 입수가능함)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 일반적으로, 면역글로불린 중쇄 및 경쇄인 경우 적합하게 높은 수준으로 발현하는 것들에 대해 수많은 형질전환된 세포를 스크리닝하는 것은 예를 들어 로봇 시스템에 의해 수행될 수 있는 일상적인 실험이다. 벡터 시스템은 미국 특허 번호 5,736,137 및 5,658,570에 교시되어 있으며, 이들 각각은 전문이 본원에 참고로 포함된다. 이 시스템은 높은 발현 수준, 예를 들어 > 30 pg/세포/일을 제공한다. 다른 예시적인 벡터 시스템은 예를 들어 미국 특허 번호 6,413,777에 개시되어 있다.

[0251] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 폴리시스트론 구축물, 예컨대 미국 특허 특허 공개 번호 2003-0157641 A1 (전문이 본원에 포함됨)에 개시된 것들을 이용하여 발현될 수 있다. 이들 발현 시스템에서, 관심 다중 유전자 생성물, 예컨대 항체의 중쇄 및 경쇄는 단일 폴리시스트론 구축물로부터 생성될 수 있다. 이들 시스템은 유리하게는 비교적 높은 수준의 항체를 제공하기 위해 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)를 사용한다. 상용성 IRES 서열은 미국 특허 번호 6,193,980에 개시되어 있으며, 이 또한 본원에 포함된다. 관련 기술분야의 기술자는 이러한 발현 시스템을 이용하여 본 출원에 개시된 전체 범위의 항체를 효과적으로 생성할 수 있음을 이해할 것이다.

[0252] 더욱 일반적으로, 항체의 단량체 서브유닛을 코딩하는 벡터 또는 DNA 서열을 제조한 후, 발현 벡터를 적절한 숙주 세포에 도입시킬 수 있다. 숙주 세포에 플라스미드의 도입은 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 다양한 기술에 의해 달성될 수 있다. 이들에는 예를 들어 퓨진(Fugene)® 또는 리포펙타민을 사용하는 트랜스펙션, 예컨대 리포트랜스펙션, 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 외피 DNA에 의한 세포 융합, 미량주사, 및 온전한 바이러스에 의한 감염이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 전형적으로, 숙주로의 플라스미드 도입은 표준 인산칼슘

공침 방법을 통한 것이다. 발현 구축물을 보유하는 숙주 세포를 경쇄 및 중쇄의 생성에 적절한 조건하에 성장시키고, 중쇄 및/또는 경쇄 단백질 합성에 대해 검정한다. 예시적인 검정 기술에는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사선 면역검정 (RIA), 또는 형광-활성화된 세포 분류기 분석 (FACS), 면역조직화학 등이 포함된다.

[0253] 발현 벡터는 통상적인 기술에 의해 숙주 세포에 전달된 다음, 형질감염된 세포를 통상적인 기술에 의해 배양하여, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 항체를 생성한다. 따라서, 이종성 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 그의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 숙주 세포 또한 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 이중-쇄 항체의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄 둘 다를 코딩하는 벡터를 하기에 상세하기 기재되는 바와 같이 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주 세포에서 공동 발현시킬 수 있다.

[0254] 숙주 세포는 본원에 기재된 2가지 발현 벡터, 중쇄 유래된 폴리펩티드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래된 폴리펩티드를 코딩하는 제2 벡터에 공동 형질감염될 수 있다. 두 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 동등한 발현을 가능하게 하는 동일한 선택가능한 마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 단일 벡터를 사용할 수 있다. 이러한 상황에서, 과량의 독성 유리 중쇄를 피하기 위해 유리하게는 경쇄가 중쇄 앞에 배치되며; [Proudfoot, Nature 322 (1986), 52; Kohler, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980), 2197]을 참고한다. 중쇄 및 경쇄에 대한 코딩 서열을 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다.

[0255] 본원에서 사용된 바와 같이, "숙주 세포"는 재조합 DNA 기술을 이용하여 구축되고 적어도 하나의 이종성 유전자를 코딩하는 벡터를 보유하는 세포를 지칭한다. 재조합 숙주로부터 항체를 단리하는 과정에 대한 설명에서, 용어 "세포" 및 "세포 배양물"은 달리 명확하게 명시되지 않는다면 항체의 공급원을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 달리 말하면, "세포"로부터 폴리펩티드의 회수는 회전된 전세포로부터, 또는 배지 및 현탁된 세포 둘 다를 함유하느 세포 배양물로부터를 의미할 수 있다.

[0256] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템을 이용하여, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 항체 분자를 발현시킬 수 있다. 이러한 숙주-발현 시스템은 관심 코딩 서열이 생성되고 후속적으로 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열에 의해 형질전환 또는 형질감염될 때 동일계 내에서 본원에 기재된 항체 분자를 발현할 수 있는 세포를 나타낸다. 이들에는 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터에 의해 형질전환된 미생물, 예컨대 박테리아 (예를 들어, 이. 콜라이(E. coli), 비. 서브틸리스(B. subtilis)); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터에 의해 형질전환된 효모 (예를 들어, 사카로마이세스(Saccharomyces), 피치아(Pichia)); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 바쿨로바이러스)에 의해 감염된 곤충 세포 시스템; 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV) 또는 재조합 플라스미드 발현 벡터 (예를 들어, Ti 플라스미드)에 의해 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터 (예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 구축물을 보유하는 포유동물 세포 시스템 (예를 들어, COS, CHO, NSO, BLK, 293, 3T3 세포)이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 특히 전체 재조합 항체 분자의 발현을 위한 박테리아 세포, 예컨대 에스케리키아 콜라이, 더욱 바람직하게는 진핵생물 세포가 재조합 항체 분자의 발현을 위해 사용된다. 예를 들어, 인간 시토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께 포유동물 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포는 항체를 위한 효과적인 발현 시스템이며; 예를 들어 [Foecking et al., Gene 45 (1986), 101; Cockett et al., Bio/Technology 8 (1990), 2]를 참고한다.

[0257] 단백질 발현을 위해 사용되는 숙주 세포주는 종종 포유동물 기원이며; 관련 기술분야의 기술자는 원하는 유전자 생성물이 그 안에서 발현되기에 가장 적합한 특정한 숙주 세포주를 결정하는 능력이 있다. 예시적인 숙주 세포주에는 CHO (중국 햄스터 난소), DG44 및 DUXB11 (중국 햄스터 난소 라인, DHFR 마이너스), HELA (인간 자궁경부 암종), CVI (원숭이 신장 라인), COS (SV40 T 항원을 갖는 CVI의 유도체), VERY, BHK (베이비 햄스터 신장), MDCK, WI38, R1610 (중국 햄스터 섬유모세포) BALBC/3T3 (마우스 섬유모세포), HAK (햄스터 신장 라인), SP2/0 (마우스 골수종), P3x63-Ag3.653 (마우스 골수종), BFA-1c1BPT (소 내피 세포), RAJI (인간 림프구) 및 293 (인간 신장)이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 구체적인 실시양태에서, 숙주 세포주는 CHO 또는 293 세포이다. 숙주 세포주는 전형적으로 상업적인 서비스, 어메리칸 티슈 컬쳐 콜렉션(American Tissue Culture Collection)으로부터 또는 공개된 문헌으로부터 입수가능하다.

[0258] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 또는 특정한 원하는 방식으로 유전자 생성물을 변형하고 가공하는 숙

주 세포 균주가 선택될 수 있다. 단백질 생성물의 이러한 변형 (예를 들어, 글리코실화) 및 가공 (예를 들어, 절단)은 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역후 가공 및 변형을 위한 특징적이고 특이적인 메카니즘을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현된 외래 단백질의 정확한 변형 및 가공을 보장하기 위해 선택될 수 있다. 이를 위해, 일차 전사체의 적절한 가공, 글리코실화, 및 유전자 생성물의 인산화를 위한 세포 기구를 갖는 진핵생물 숙주 세포가 사용될 수 있다.

[0259] 재조합 단백질의 장기간 고수율 생성을 위해, 안정한 발현이 바람직하다. 예를 들어, 항체 분자를 안정하게 발현하는 세포주가 조작될 수 있다. 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하기 보다는, 숙주 세포를 적절한 발현 조절 요소 (예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등), 및 선택가능한 마커에 의해 제어되는 DNA에 의해 형질전환시킬 수 있다. 외래 DNA의 도입 후에, 조작된 세포를 농축 배지에서 1-2 일 동안 배양시킬 수 있고, 이어서 선택성 배지로 전환시킨다. 재조합 플라스미드에서 선택가능한 마커는 선택에 대한 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그들의 염색체에 안정하게 통합시키고 성장하여 초점을 형성할 수 있게 하고, 이를 클로닝하고 세포주로 확장시킬 수 있다. 이 방법은 항체 분자를 안정하게 발현하는 세포주를 조작하기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0260] 수많은 선택 시스템을 이용할 수 있으며, 예컨대 비제한적으로 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 (Wigler et al., Cell 11 (1977), 223), 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 (Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48 (1992), 202), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제 (Lowy et al., Cell 22 (1980), 817) 유전자는 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt-세포에서 사용될 수 있다. 또한, 항대사물 내성은 하기 유전자에 대한 선택 기준으로서 이용될 수 있다: 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr (Wigler et al., Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980), 357; O'Hare et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 (1981), 1527); 미코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt (Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 (1981), 2072); 아미노글리코시드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo (Goldspiel et al., Clinical Pharmacy 12 (1993), 488-505; Wu and Wu, Biotherapy 3 (1991), 87-95; Tolstoshev, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32 (1993), 573-596; Mulligan, Science 260 (1993), 926-932; 및 Morgan and Anderson, Ann. Rev. Biochem. 62 (1993), 191-217; TIB TECH 11 (1993), 155-215); 및 히그로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro (Santerre et al., Gene 30 (1984), 147). 이용될 수 있는 재조합 DNA 기술의 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 방법은 [Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 and 13, Dracopoli et al. (eds), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colberre-Garapin et al., J. Mol. Biol. 150:1 (1981)]에 기재되어 있으며, 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0261] 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있으며, 검토를 위해서는 [Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Academic Press, New York, Vol. 3. (1987)]을 참고한다. 항체를 발현하는 벡터 시스템에서 마커가 증폭가능할 때, 숙주 세포의 배양물에 존재하는 억제제의 수준 증가는 마커 유전자의 카피 개수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역이 항체 유전자와 연관이 있기 때문에, 항체의 생성 또한 증가할 것이며; [Crouse et al., Mol. Cell. Biol. 3 (1983), 257]을 참고한다.

[0262] 시험관내 생성은 다량의 원하는 폴리펩티드를 제공하도록 규모 확대를 가능하게 한다. 조직 배양 조건하에 포유동물 세포를 배양하는 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 에어리프트 반응기에서 또는 연속 교반 반응기에서 균질한 현탁액 배양, 또는 예를 들어 중공 섬유, 미세캡슐에서, 아가로스 마이크로비드 또는 세라믹 카트리지 상에서 고정된 또는 포획된 세포 배양이 포함된다. 필요한 및/또는 원하는 경우, 예를 들어 합성 힌지 영역 폴리펩티드의 우선적인 생합성 후에, 또는 본원에 기재된 HIC 크로마토그래피 단계 이전에 또는 이후에, 폴리펩티드의 용액을 통상적인 크로마토그래피 방법, 예를 들어 겔 여과, 이온-여과 크로마토그래피, DEAE-셀룰로스 상에서의 크로마토그래피 또는 (면역-)친화도 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다.

[0263] 본원에 기재된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 유전자 또한 비-포유동물 세포, 예컨대 박테리아 또는 곤충 또는 효모 또는 식물 세포에서 발현될 수 있다. 핵산을 용이하게 흡수하는 박테리아에는 엔테로박테리아세아에(enterobacteriaceae)의 구성원, 예컨대 에스케리키아 콜라이 또는 살모넬라(Salmonella)의 균주; 바실라세아에(Bacillaceae), 예컨대 바실루스 서브틸리스(Bacillus subtilis); 뉴모코쿠스(Pneumococcus); 스트렙토코쿠스(Streptococcus), 및 헤모필루스 인플루엔자에(Haemophilus influenzae)가 포함된다. 추가로, 박테리아에서 발현될 때, 이종성 폴리펩티드는 전형적으로 봉입체의 일부가 되지 시작한다는 것을 이해할 것이다. 이종성 폴리펩티드는 단리되고, 정제된 다음, 기능성 분자로 조립되어야 한다. 4가

형태의 항체가 바람직한 경우, 서브유닛이 4가 항체로 자가 조립될 것이며; 예를 들어 국제 출원 WO02/096948을 참고한다.

[0264] 박테리아 시스템에서, 발현될 항체 분자에 대해 의도된 용도에 따라 수많은 발현 벡터가 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자의 제약 조성물의 생성을 위해 다량의 이러한 단백질이 생성되어야 하는 경우, 용이하게 정제되는 높은 수준의 융합 단백질 생성물의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이러한 벡터에는 이. 콜라이 발현 벡터 pUR278 (Ruther et al., EMBO J. 2 (1983), 1791), (여기서, 항체 코딩 서열은 융합 단백질이 생성되도록 lacZ 코딩 영역과 프레임 내에서 벡터에 개별적으로 라이게이션될 수 있음); pIN 벡터 (Inouye & Inouye, Nucleic Acids Res. 13 (1985), 3101-3109; Van Heeke & Schuster, J. Biol. Chem. 24 (1989), 5503-5509) 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST)를 갖는 융합 단백질로서 외래 폴리펩티드를 발현시키기 위해 pGEX 벡터 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 융합 단백질은 가용성이고, 글루타티온-아가로스 비즈의 매트릭스에 흡착 및 결합에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제된 후, 유리 글루타티온의 존재하에 용해될 수 있다. pGEX 벡터는 클로닝된 표적 유전자 생성물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있도록 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하드록 설계된다.

[0265] 원핵생물 외에도, 진핵생물 미생물 또한 사용될 수 있다. 수많은 다른 균주, 예를 들어 피치아 파스토리스가 상업적으로 입수가능하지만, 사카로마이세스 세레비지아에 또는 일반적인 제빵 효모는 진핵생물 미생물 중에서 가장 흔하게 사용된다. 사카로마이세스에서의 발현을 위해, 예를 들어 플라스미드 YRp7 (Stinchcomb et al., Nature 282 (1979), 39; Kingsman et al., Gene 7 (1979), 141; Tschemper et al., Gene 10 (1980), 157)이 일반적으로 사용된다. 이 플라스미드는 트립토판에서 성장하는 능력이 결여된 효모의 돌연변이 균주, 예를 들어 ATCC 번호 44076 또는 PEP4-1에 대한 선택 마커를 제공하는 TRP1 유전자를 이미 함유한다 (Jones, Genetics 85 (1977), 12). 이어서, 효모 숙주 세포 게놈의 특징으로서 trpl 병변의 존재는 트립토판의 부재하에 성장에 의한 형질전환을 검출하기에 효과적인 환경을 제공한다.

[0266] 곤충 시스템에서, 아우토그라파 칼리포니카(Autographa californica) 핵 다면체 바이러스 (AcNPV)는 전형적으로 외래 유전자를 발현하기 위해 벡터로서 사용된다. 바이러스는 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda) 세포에서 성장한다. 항체 코딩 서열은 바이러스의 비필수 영역 (예를 들어 폴리헤드린 유전자)에 개별적으로 클로닝될 수 있고, AcNPV 프로모터 (예를 들어 폴리헤드린 프로모터)의 제어하에 배치될 수 있다.

[0267] 본원에 기재된 항체를 재조합적으로 발현한 후, 본원에 기재된 전체 항체, 그들의 이합체, 개별 경쇄 및 중쇄, 또는 다른 면역글로불린 형태를 관련 기술분야의 표준 절차에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 이후 특이적 항원에 대한 친화도, 및 사이징 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 용해도 차이, 예를 들어 황산암모늄 침전에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제할 수 있으며; 예를 들어 [Scopes, "Protein Purification", Springer Verlag, N.Y. (1982)]를 참고한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체의 친화도를 증가시키기 위한 또 다른 방법이 미국 특허 공보 2002-0123057 A1에 개시된다.

[0268] **VI. 사용 방법**

[0269] 본 발명의 조성물 및 방법은 연구 뿐만 아니라 치료를 비롯하여 다양한 방법에서 사용될 수 있다.

[0270] 예를 들어, 골격근 및 연조직에서 이소성 연골내골의 형성인 이소성 골화 (HO)는 관절 부동 및 통증으로 인한 이환율의 중요한 원인이다. HO를 담당하는 정확한 메카니즘은 공지되어 있지 않지만; 외상, 염증 및 생역학적 스트레스와의 연관성은 무질서한 손상 복구 및 항상성의 과정을 시사한다. 본 발명자들은 골 형태발생 단백질 (BMP) 유형 I 수용체 ALK2의 돌연변이를 활성화시킴으로써 유발되는 HO의 단일발생 원인의 근본적인 메카니즘인 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP)을 탐구한 반면에, 외상-유도된 HO는 ALK2, ALK3 및 잠재적으로 ALK6에 의해 조절되는 것으로 보인다. FOP 및 획득된 형태의 HO는 부적절한 BMP 신호전달의 공통 메카니즘을 공유하지만, BMP 신호가 골화 대 조직 재생을 조절하도록 해석되는 방식은 불완전하게 이해된 채로 남아있다.

[0271] BMP9는 혈관 내피 정지를 유도할 수 있는 다기능성 리간드이며, 폐 고혈압의 동물 모델에서 폐 혈관 질환을 예방한다. 그러나, 일부 맥락에서 BMP9에 의한 동물의 치료는 이소성 골화, 또는 주사 부위에서 연조직에서 원치 않는 이소성 골 형성을 초래할 수 있다. BMP9는 유형 II 수용체 BMPRII, ACTRIIA 및 ACTRIIB, 및 유형 I 수용체 ALK1 및 ALK2와 관련이 있다. BMPR2 및 ALK1을 관련시킴으로써, 이중-특이적 항체 시약이 BMP9의 혈관 내피 정지 효과를 유도할 수 있고, BMPR2 및 ALK1의 활성화에 기여하고, 이소성 골화를 유발하지 않고, 골발생 잠재성을 갖는 세포, 예컨대 조직-상주 섬유지방생성 전구 세포에서 ALK2에 의한 임의의 이들 유형 II 수용체의 활

성화에 기여하고, 잠재적으로 간에서 ALK2에 의한 임의의 유형 II 수용체의 활성화로 인해 간 괴사를 유발하지 않는 것으로 제안된다. 기능 특이성은 ALK1을 표적화함으로써 조절되고, 이는 모든 조직을 통해, 특히 이소성 골화를 담당하는 중간엽 줄기 세포 상에서 발현되는 ALK2와 비교하여 내피로 제한되고, 내피 BMP9 신호전달과 연관이 있고, 고도의 골발생 분자, 예컨대 BMP6 및 BMP7의 신호전달과 연관이 있다.

[0272] 따라서, 폐 동맥 고혈압 및 유전성 출혈성 모세혈관확장증 (HHT) 증후군을 비롯한 혈관 상태의 치료를 위해 BMP9의 신호전달을 복제하도록 BMPR2 및 ALK1을 인식하는 예시적인 이중-특이적 항체가 제공된다. 다른 예는 하기 표 D에 제공된다.

[0273] **표 D - 이중-특이적 BMP/TGFβ 신호전달 Ab의 잠재적인 근골격 및 결합 조직 질환 적용**

표적 조합	치료적 사용
항-ACTRIIA + 항-ALK2	연골발생, 연골 복구; 골절 치유, 비유합, 보철성 조작; 혈색소침착증
항-ACTRIIA + 항-ALK3	갈색 지방 지방생성; 대사 증후군; 신섬유증
항-BMPRII + 항-ALK3	골형성; 골절 치유; 비유합; 보철성 골 조작; 혈색소침착증
항-BMPRII + 항-ALK6	건 복구, 치유, 및 재건
항-TGFBRII + 항-ALK5	마르판 증후군, 로이스-디에츠 증후군; 고형 종양
항-BMPRII + 항-ALK7	재건 또는 미용적 수술을 위한 지방생성
항-AMHRII + 항-ALK6	난소암; 임신/피임 조절

[0274]

[0275] 따라서, 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체를 포함하는 치료 분자가 본원에서 제공되며, 이는 예를 들어 ALK2 신호전달로 인한 BMP9의 이소성 골화 효과없이 이 질환에서 결핍성 BMP9 신호전달을 증가시키기 위해 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체를 통한 폐 동맥 고혈압의 치료를 위해 사용될 수 있고, 내인성 BMP9와 또한 연관된 ALK2 신호전달의 동원을 피함으로써 간 괴사 및 재생에 대한 바람직하지 않은 영향을 피한다.

[0276] 본원에 기재된 방법은 또한 이 질환에서 결핍성 BMP9 신호전달을 증가시키기 위해 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체를 통한 유전성 출혈성 모세혈관확장증의 치료; 결핍성 BMP9 신호전달을 복제하기 위해 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체를 통한 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI) 또는 다른 폐 혈관 누출 증후군의 치료; 결핍성 BMP9 신호전달을 복제하기 위해 내피 기능장애가 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체에 의한 조정에 대해 수용적인 다양한 다른 혈관 질환 상태의 치료; 결핍성 간내 BMP9 신호전달을 복제하기 위해 항-BMPRII/항-ALK1 이중-특이적 항체를 통한 간 섬유증의 치료를 포함할 수 있다.

[0277] 상기 방법은 또한 항-BMPRII/항-ALK3, 항-BMPRII/항-ALK2, 항-ACTRIIA/항-ALK3, 또는 항-ACTRIIA/항-ALK2 이중-특이적 항체를 통한 신장 섬유증의 치료를 포함할 수 있다. 이상적인 표적화 분자의 확인은 항-섬유성 효과가 가장 높고 이소성 골화 효과가 가장 적은 신호전달 분자의 확인에 따라 좌우될 것이다.

[0278] 상기 방법은 또한 골모세포 분화 및 골 광물화를 촉진시켜 연골내골 형성을 촉진시키기 위해 BMP2, BMP4, 또는 BMP6 신호전달을 복제하도록 항-BMPR2/항-ALK3 이중-특이적 항체를 사용하는 골절 치료, 골절 비유합의 교정, 또는 골 융합의 유도를 포함할 수 있다.

[0279] 상기 방법은 또한 연골세포 분화를 통한 연골 형성을 촉진시켜 연골내골 형성을 촉진시키기 위해 BMP6, BMP7 또는 BMP8 신호전달을 복제하도록 항-BMPR2 또는 항-ACTRIIA와 항-ALK2 이중-특이적 항체를 사용하는 골절 치료, 골절 비유합의 교정, 또는 골 융합의 유도를 포함할 수 있다.

[0280] 상기 방법은 또한 연골 또는 골 조직의 조작을 위해 항-BMPR2/항-ALK3 또는 항-BMPR2/항-ALK2 이중-특이적 항체를 사용하는 골발생 또는 연골발생 분화의 생체외 또는 시험관내 유도를 포함할 수 있다.

[0281] 치료 분자는 항-BMPR2/항-ALK3, 항-BMPR2/항-ALK2, 항-ACTRIIA/항-ALK3, 또는 항-ACTRIIA/항-ALK2 이중-특이적 항체를 포함하고, 이는 예를 들어 BMPRII 및 ALK3 (또는 ALK2)의 활성화를 통해, 또는 ACTRIIA 및 ALK2 (또는 ALK3)의 활성화를 통해 생체외 골 형성을 유도하기 위해, 외상, 재건 수술, 또는 정형외과, 척추 또는 신경외과 절차 후 골의 치료적 조작을 위해 사용될 수 있다. 간에서 BMPRII 및 ALK3, 또는 ACTRIIA 및 ALK2의 활성을 자극함으로써 간에서 헵시딘 발현을 유도하고, 수혈 의존성 빈혈, 베타-지중해빈혈 및 혈색소침착증과 같은 상태에서 철 과부하를 감소시키기 위해 항-BMPR2/항-ALK3 또는 항-ACTRIIA/항-ALK2 이중-특이적 항체를 포함하는 치

료 분자 또한 본원에 제공된다.

[0282] 항-ACTRIIB/항-ALK7 이중-특이적 항체를 포함하는 예시적인 치료 분자는 재건 및 미용적 수술 적용을 위해 ACTRIIB 및 ALK7의 활성화를 통한 지방생성을 유도하도록 사용될 수 있다. 이들 작용제는 환자-유래된 또는 인간 전구 세포로부터 생물학적 이식편을 제조하기 위해 현장에서 또는 생체외에서 성형 수술, 정형외과 및 재건 수술 적용을 위해 사용될 수 있다.

[0283] ALK2와 함께 BMPRII 또는 ACTRIIA를 표적화하기 위해 항-BMPR2/항-ALK2 또는 항-ACTRIIA/항-ALK2를 포함하는 치료 분자는 에너지 활용을 개선시킴으로써 갈색 지방 지방생성을 촉진시키고, 대사 증후군, 비만 또는 진성 당뇨병 및 관련 장애를 개선시키거나 또는 고정하기 위해 사용될 수 있다.

[0284] 항-BMPR2/항-ALK6 또는 항-ACTRIIA/항-ALK6 이중-특이적 항체를 포함하는 치료 분자는 예를 들어 건-전구 조직, 또는 건 잠재성을 갖는 중간엽 줄기 세포에서 GDF5, GDF6, 및 GDF7의 조직-특이적 효과를 시뮬레이션함으로써 BMPRII 또는 ACTRIIA 및 ALK6의 활성화를 통한 건 형성을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 이들 작용제는 환자-유래된 또는 인간 전구 세포로부터 생물학적 이식편을 제조하기 위해 현장에서 또는 생체외에서 정형외과 및 재건 수술 적용을 위해 사용될 수 있다.

[0285] 항-TGFBRII/항-ALK5, 항-TGFBRII/항-ALK4, 항-ACTRIIA/항-ALK5 또는 항-ACTRIIA/항-ALK4, 항-ACTRIIB/항-ALK5 또는 항-ACTRIIB/항-ALK4 이중-특이적 항체를 포함하는 치료 분자는 예를 들어 TGFBRII 및 ALK5의 활성화를 통해, 또는 TGFBRII 및 ALK4, 또는 대안적으로 ACTRIIA 또는 ACTRIIB와 ALK4 또는 ALK5의 활성화를 통해 종양 세포의 성장 정지를 유도하기 위해 사용될 수 있다.

[0286] 항-TGFBRII/항-ALK5 항-TGFBRII/항-ALK4 이중-특이적 항체를 포함하는 치료 분자는 예를 들어 TGFBRII 및 ALK5의 활성화를 통해 또는 TGFBRII 및 ALK4의 활성화를 통해 재건 또는 미용적 수술 적용에서 섬유성 조직을 형성하기 위해, 또는 TGFBRII 및 ALK5의 활성화를 통해 또는 TGFBRII 및 ALK4의 활성화를 통해 마르판(Marfan) 질환, 로이스-디에츠(Loeys-Dietz) 증후군, 및 조절장애성 또는 결핍성 TGFBRII 신호전달로 인한 다른 대동맥증의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0287] 항-ACTRIIA/항-ALK5 또는 항-ACTRIIA/항-ALK4 이중-특이적 항체를 포함하는 치료 분자는 예를 들어 비대성 심근병증 또는 고혈압성 심장 질환에서 보이는 것과 같은 병리학적 비대를 억제하기 위해 ACTRIIA 및 ALK4, 또는 ALK5를 표적화하기 위해 사용될 수 있다.

[0288] 수용체의 다른 조합물은 조직 및 세포에서 신규한 생리학적 효과를 유도하기 위해 이중-특이적 항체를 통해 표적화될 수 있다. 예를 들어: 항-TGFBR2/항-ALK3; 항-BMPR2/항-ALK4; 항-BMPR2/항-ALK5는 유형 I 수용체에 의해, 그러나 유형 II 및 유형 I 수용체의 이러한 특이적 보체를 발현하는 조직의 고도로 제한된 하위 집합에서 지시되는 생리학 (각각 ALK3을 통해 BMP2/4, ALK4를 통해 GDF8/11, 및 ALK5를 통해 TGFb1/3을 시뮬레이션하는 골형성, 항-근형성, 또는 섬유증)을 유도할 수 있다. 대안적으로, 이들 신규한 또는 비-천연 신호전달 조합물은 내인성 리간드에 의해서는 볼 수 없는 독특한 생물학을 유도할 수 있지만, 치료적으로 유용할 수 있다. 이러한 생물학은 광물화와 분리된 연골생성 또는 연골생성과 분리된 광물화를 포함할 수 있다.

[0289] 상기 임의의 이중-특이적 항체 또는 적용에서, 항-AMHRII, 항-ACTRIIA 또는 항-ACTRIIB는 유사하거나, 더욱 강력하거나 또는 더욱 조직-선택적인 효과를 달성하기 위해 주어진 항-유형 I 수용체 항체와 조합된 항-BMPRII와 상호교환될 수 있다.

[0290] 이러한 맥락에서 사용되는 바와 같이, "치료하다"는 장애의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 의미한다. 상태를 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물의 치료 유효량의 투여는 적어도 하나의 증상 또는 임상적 파라미터를 개선시킬 것이다.

[0291] **VII. 제약 조성물 및 투여 방법**

[0292] 본원에 기재된 방법은 활성 성분으로서 본원에 기재된 이중-특이적 항체를 포함하는 제약 조성물의 사용을 포함한다.

[0293] 제약 조성물은 전형적으로 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"에는 제약학적 투여에 상용성인 식염수, 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 보조 활성 화합물 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0294] 제약 조성물은 전형적으로 그의 의도된 투여 경로과 상용성이도록 제형화된다. 투여 경로의 예에는 비경구, 예

를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소), 경점막, 및 직장 투여가 포함된다.

[0295] 적합한 제약 조성물을 제형화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2005; and the books in the series *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY)]을 참고한다. 예를 들어, 비경구, 피내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균성 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 경화유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이팅제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성 조정을 위한 작용제, 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨에 의해 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰풀, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 동봉될 수 있다.

[0296] 주사가능한 사용에 적합한 제약 조성물은 멸균성 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균성 수성 용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균성 분말을 포함할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체에는 생리 식염수, 정균수, 크레모포어 이엘(Cremophor EL)™ (바스프(BASF), 뉴저지주 파시패니) 또는 인산염 완충된 식염수 (PBS)가 포함된다. 모든 경우, 조성물은 멸균성이어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건하에 안정해야 하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 여러 경우에, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 야기될 수 있다.

[0297] 멸균성 주사가능한 용액은 적절한 용매 중에서 필요에 따라 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 조합물과 함께 필요한 양으로 활성 화합물에 혼입시킨 후, 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균성 비히클에 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균성 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균성 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조이며, 이로써 활성 성분, 및 사전 멸균 여과된 그의 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 수득한다.

[0298] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 정제, 트로키제 또는 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 제약상 상용성인 결합제 및/또는 아주반트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키제 등은 임의의 하기 성분, 또는 유사한 성질을 갖는 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트래거캔쓰 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스; 활주제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향.

[0299] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 기체, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압식 컨테이너 또는 디스펜서, 또는 네불라이저로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 전달될 수 있다. 이러한 방법에는 미국 특허 번호 6,468,798에 기재된 것들이 포함된다.

[0300] 본원에 기재된 치료 화합물의 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 침투할 장벽에 대해 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 경점막 투여의 경우 세제, 담즙산염, 및 푸시드산 유도체가 포함된다. 경점막 투여는 비측 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0301] 제약 조성물은 또한 직장 전달을 위해 좌제 (예를 들어, 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드) 또는 정체 관장의 형태로 제조될 수 있다.

[0302] 핵산이거나 또는 그를 포함하는 치료 화합물은 핵산 작용제, 예컨대 DNA 백신의 투여에 적합한 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 이들 방법에는 유전자 총, 바이오 인젝터, 및 피부 패치, 뿐만 아니라 무침 방법, 예컨대 미국 특허 번호 6,194,389에 개시된 미세-입자 DNA 백신 기술, 및 미국 특허 번호 6,168,587에 개시된 분말-형태 백신에 의한 포유동물 경피 무침 백신접종이 포함된다. 추가로, [Hamajima et al., Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998)]에 기재된 바와 같이 비내 전달이 가능하다. 리포좀 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,472,375에 기재됨) 및 미세캡슐화 또한 이용될 수 있다. 생분해성 표적화가능한 미세입자 전달 시스템 또한 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,471,996에 기재됨).

[0303] 한 실시양태에서, 치료 화합물은 이식편 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어된 방출 제형과 같이 신체로부터 신속한 제거에 대해 치료 화합물을 보호하는 담체와 함께 제조된다. 생분해성 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술을 이용하여 제조될 수 있거나, 또는 예를 들어 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티컬즈, 인크.(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수될 수 있다. 리포좀 현탁액 (세포 항원에 대한 모노클로날 항체를 사용하여 선택된 세포에 대해 표적화된 리포좀 포함) 또한 제약상 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0304] 제약 조성물은 투여에 대한 지침서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0305] **실시예**

[0306] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 기재되며, 이는 청구항에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0307] **물질 및 방법**

[0308] 하기 물질 및 방법이 하기 실시예에서 사용되었다.

[0309] **세포 배양 및 웨스턴 블롯 분석**

[0310] 폐 동맥 내피 세포 (PAEC, 환자 #593089, 론자(Lonza))를 12-웰 플레이트 (팔콘(Falcon)™ 폴리스티렌 마이크로플레이트, 코닝(Corning) #353043)에서 웰당 400,000 개의 세포에서 완전 배지 (론자 #CC-3156 및 #CC-4178)에 시딩하였다. 37℃에서 5.0% CO_2하에 밤새 인큐베이션한 후에, 세포를 PBS (깁코(GIBCO) #14190-144)로 세척하고, 신선한 배지를 공급하고, 24 시간 동안 인큐베이션하였다. PAEC를 PBS로 2회 세정하고, 0.1% FBS (깁코 #A3160402)를 갖는 기본 배지에서 24 시간 동안 고갈시켰다. 선택된 웰을 60 분 동안 2가지 가장 유망한 비오틴화 scFv 조합물 (ALK1.8 및 BMPR2.12) (각각 10 ng/mL)과 함께 사전 인큐베이션한 다음; 1 시간 동안 1 ng/mL의 rhBMP9 (R&D 3209BP-CF), 1 mg/mL 스트렙타비딘 (써모피셔(ThermoFisher) #21122), 및 10 ng/mL 모노클로날 BMP9 중화 항체 (R&D MAB3209)와 함께 다양한 공동-처리로 인큐베이션하였다. 웰을 PBS로 세척하고, 80 mL의 1x NuPAGE LDS 샘플 완충제 (써모피셔 #NP0007)에서 수확하였다. 샘플을 100℃에서 5 분 동안 인큐베이션한 다음, 전기영동에 의해 분리시키고, 하우스킵핑 마커로서 총 Smad1 (CST#6944) 및 GAPDH (써모 피셔 MA5-15738-HRP)를 사용하여 인산화된 형태의 SMAD1/3 (아브캄(Abcam) 52903), SMAD1/5/8 (셀 시그널링, 테크놀로지 (Cell Signaling, Technology), CST #9516), 및 SMAD2 (CST #3108)를 인식하는 특이적 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하였다. 웨스턴 블롯은 슈퍼시그널(SuperSignal)™ 웨스트 펨토(West Femto) 최대 민감성 기질 (써모피셔 #34096) 및 코닥 케어스트림(Kodak Carestream) 생체내 MS-FX Pro 다중스펙트럼 영상화 시스템에 의해 검출되었다.

[0311] 야생형 및 *Acvr11 KO* 마우스로부터의 폐 미세혈관 내피 세포 (PMVEC)를 12-웰 플레이트 (팔콘™ 폴리스티렌 마이크로플레이트, 코닝 #353043)에서 웰당 400,000 개의 세포에서 완전 배지 (론자 #CC-3156 및 #CC-4178)에 시딩하였다. 37℃에서 5.0% CO_2하에 밤새 인큐베이션한 후에, 세포를 PBS (깁코 #14190-144)로 세척하고, 신선한 배지를 공급하고, 24 시간 동안 인큐베이션하였다. PAEC를 PBS로 2회 세정하고, 0.1% FBS (깁코 #A3160402)를 갖는 기본 배지에서 24 시간 동안 고갈시켰다. 선택된 웰을 60 분 동안 2가지 가장 유망한 비오틴화 scFv 조합물 (ALK1.8 및 BMPR2.12) (각각 10 ng/mL)과 함께 사전 인큐베이션한 다음; 1 시간 동안 1 ng/mL의 rhBMP9 (R&D 3209BP-CF), 1 μg/mL 스트렙타비딘 (써모피셔 #21122), 및 10 ng/mL 모노클로날 BMP9 중화 항체 (R&D MAB3209)와 함께 다양한 공동-처리로 인큐베이션하였다. 웰을 PBS로 세척하고, 80 mL의 1x NuPAGE LDS 샘플 완충제 (써모피셔 #NP0007)에서 수확하였다. 샘플을 100℃에서 5 분 동안 인큐베이션한 다음, 전기영동에 의해 분리시키고, 하우스킵핑 마커로서 총 SMAD1 (CST#6944) 및 GAPDH (써모 피셔 MA5-15738-HRP)를 사용하여 인산

화된 형태의 SMAD1/3 (아브캄 #52903), SMAD1/5/8 (CST #9516), 및 SMAD2 (CST #3108)를 인식하는 특이적 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하였다. 웨스턴 블롯은 슈퍼시그널™ 웨스트 펨토 최대 민감성 기질 (써모피셔 #34096) 및 코닥 케어스트림 생체내 MS-FX Pro 다중스펙트럼 영상화 시스템에 의해 검출되었다.

[0312] **비오틴화 절차**

[0313] 스트렙타비딘으로 자극될 때 수용체를 가교하기 위해 가장 유망한 scFv 클론을 비오틴화시켰다. 7 KDa의 컷오프를 갖는 제바(Zeba)™ 스핀 탈염 컬럼 (써모피셔 #89889)을 사용하여 샘플을 투석한 다음, DSB-X™ 비오틴 단백질 표지화 키트 (써모피셔 #D20655)를 사용하여 접합시켰다.

[0314] 비오틴화 절차의 효능은 스트렙타비딘-HRP (써모피셔 #21130)를 사용하는 웨스턴 블롯에 의해 입증되었다. 결합 친화도 및 특이성의 보존은 생물층 간섭계 (BLI, 옥텟 레드) 분석에 의해 입증되어, 비오틴화-scFv 단백질이 고정된 ALK1 및 BMPR2 수용체에 특이적인 방식으로 결합하는 능력을 확인하였다.

[0315] **인-셀 웨스턴**

[0316] 텔로머라제-불멸화 미세혈관 내피 (TIME) 세포 배양물을 고결합 96 웰 플레이트 (코닝 #3340) 상에서 완전 배지 (ATCC # 100-030 및 100-041)에 시딩하고, 전면생장까지 성장시키고, 24 시간 동안 혈청을 고갈시켰다. TIME 세포를 다양한 공동-처리로 rhBMP9 (20 pM), scFv 단백질 (500 pg/mL), 및 스트렙타비딘 (1 mg/mL)으로 처리하였다. 플레이트를 PBS로 2회 세척하고, 저온 메탄올 (피셔 #412)로 고정시키고, 세척하고, 투과화시키고, 세척하고, TBS (써모피셔 #J75892) 중 2% BSA (피셔 #BP1600)로 차단시켰다. p-SMAD1/5 (CST #9516) 또는 p-SMAD2 (CST #8828)에 대해 특이적인 일차 항체를 첨가한 후 (1:1000 희석), 이차 항체 (HRP 항-토끼 IgG, CST 1:10000)를 첨가하였다. 세척한 후, 검정을 바이오에프엑스(BioFx) 초민감성 화학발광 기질 (서모딕스(Surmodics))을 이용하여 발달시키고, 0.25-초 통합에 의해 스펙트라맥스(SpectraMax) 플레이트 광도계 상에서 발달시켰다.

[0317] **루시페라제 검정**

[0318] 소 대동맥 내피 세포 (BAEC, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) #B304-05)를 웰당 31,000 개의 세포의 농도에서 96 웰 플레이트 (코닝 #3340) 상에서 완전 배지 (론자, #CC-3156 및 CC-4176)에 시딩하였다. 그 다음 날, 형질감염 시약 프로토콜에서 기재된 바와 같이 웰당 60 ng/mL의 폴리젯(PolyJet) (시그나젠(SignaGen), SL100688) 및 20 ng/mL의 *BRE-LUC* 플라스미드를 사용하여 세포를 형질감염시켰다. 16 시간 후, 세포를 PBS로 2회 세척하고, 24 시간 회복 동안에 감소된 혈청 배지를 공급하였다. 다음 날, BAEC를 PBS로 세척하고, 6 시간 동안 고갈시키고 (FBS 0.1%); 20 pM rhBMP9, 20 nM의 ALK1-Fc (R&D #370AL) 및 20 nM의 상이한 scFv로 처리한 다음; 밤새 37℃에서 5.0% CO_2하에 인큐베이션하였다.

[0319] 다음 날, 본 발명자들은 MTS 검정 (프로메가 #G3582)을 이용하여 세포 생존력을 시험하였고, 프로메가 키트 (#1500)에 기재된 바와 같이 루시페라제 활성 검정을 수행하였다. 플레이트를 0.25-초 통합에 의해 스펙트라맥스 플레이트 광도계 상에서 판독하였다.

[0320] **옥텟 레드**

[0321] scFv 클론과 재조합 인간 ALK1 및 BMPR2 수용체의 생화학적 상호작용을 특징분석하기 위해, 본 발명자들은 생물층 간섭계 (옥텟 레드 384, 포르테바이오(ForteBio))를 사용하였다. IgG Fc 융합 단백질로서 발현되는 수용체 (즉, ALK1-Fc, 및 BMPR2-Fc)를 PBS 중 HEPES 20 mM (깁코 #15630), 0.05% 트윈-20 (프로메가 #H5151), 및 이미다졸 25 mM (시그마 #I0250)의 평형 완충제에서 10 μg/mL의 농도에서 항-인간 IgG Fc 포획 센서 (포르테바이오, #18-0015) 상에 고정시켰다. 모든 클론을 평형 완충제에서 상이한 범위의 농도에서 시험하였다: 50 nM, 100 nM, 200 nM, 및 400 nM. 포르테바이오 프로그램 방법론은 하기와 같이 설정되었다: 60 s의 기준선 평형, 60 s의 로딩 시간, 120 s의 세척 시간, 300 s의 회합 시간, 및 600 s의 해리 시간. 결합 동역학은 포르테바이오 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0322] **실시예 1. BMP/TGFβ 수용체 세포외 도메인에 대한 단일 쇄 Fv (scFv) Ab는 신호전달을 조절하고 기능적 리간드를 형성할 수 있다.**

[0323] 본 발명자들은 내피 특이적 리간드 BMP9의 신호전달 복합체를 형성하는 유형 I 및 유형 II 수용체인 ALK1 및 BMPR2에 대한 세포외 도메인에 결합하는 인간 scFv Ab의 패널을 확인하기 위해 스크리닝을 수행하였다.[6,7] 고정된 재조합 ALK1 또는 BMPR2 단백질에 대한 순차적인 친화도 정제, 및 비-특이적 클론의 고갈을 이용하여, 인간

생식계열 V_H 및 V_L 유전자로부터 유래된 단일 쇄 가변 영역 (scFv) Ab를 발현하는 ~10^{12} 개의 별개의 파지 입자의 조합 다양성 라이브러리를 IgG Fc 자체가 아니라 재조합 인간 ALK1-Fc 또는 BMPR2-Fc 세포외 도메인-IgG Fc 융합 단백질에 결합하는 파지 클론에 대해 스크리닝하였고, 몇몇 관심 클론이 나타났다. 3 라운드의 농축은 둘 다가 아니라 ALK1 또는 BMPR2에 결합하는 scFv의 패널을 생성하였고, 별개의 서열을 가졌다. 이들 파지 서열을 이. 콜라이에서 규모 확대 및 정제를 위해 scFV 발현 벡터로 서브클로닝하였다. 각각의 표적에 대해, 몇몇 scFv 단편은 옥텟 레드 생물층 간섭계 (BLI, 포르테바이오)를 기반으로 하여 그들의 의도된 표적에 대해 중간 내지 높은 친화도 (K_D~20-200 nM)를 나타내었고, 심지어 낮은 치환 비의 비오틴화 (분자당 평균 1.5-2 개의 부위) 후에도 이러한 친화도 및 특이성을 유지하였고, 한 수용체에 대한 결합은 유지하였지만 다른 것에 대해서는 그렇지 않았고, 대조군 ACTRIIA-Fc 단백질에 대해서는 그렇지 않았다. CDR 서열은 파라톰 온라인 툴을 이용하여 예측되었다 (Kunik et al., PLoS Comput Biol 8(2): e1002388 (2012); Kunik et al., Nucleic Acids Res. 2012 Jul;40(Web Server issue): W521-4 (2012)). 따라서, 각각의 항원에 결합하는 몇몇 scFv 후보를 선택하였고, 활성을 ELISA에 의해 확인하였고, 서열을 발현 벡터로 클로닝하고 단일 쇄 Fv 단백질로서 발현시켰다.

[0324] **생물층 간섭계 (BLI)에 의해 ALK1 및 BMPR2에 대한 단일 쇄 가변 단편 양성 클론에 대해 결합 효율의 스크리닝.**

[0325] 생물층 간섭계를 사용하여, 인간 BMPR2 및 ALK1 수용체에 대한 scFv 클론의 친화도를 결정하였다. 고정된 ALK1에 비하여 scFv 클론 ALK1.3 (**도 1a**) 및 ALK1.8 (**도 1b**)의 결합 동역학; 및 BMPR2에 대한 BMPR2.12 (**도 1c**) 및 BMPR2.23 (**도 1**d)이 도시된다. 고정된 ALK1 (**도 2a**) 대 BMPR2 (**도 2b**)에 대한 이들 클론의 특이성 또한 시험하였고, 각각의 이들 클론이 그들의 의도된 표적에 대해 친화도를 나타내었지만, 고도로 상동성인 대조군 단백질인 인간 ACVR2A 수용체에 대해서는 그렇지 않았음을 나타내었다 (**도 1 및 2c**).

[0326] **BMPR2 또는 ALK1에 대해 지시된 scFv는 시험관내 BMP9 신호전달을 억제한다.**

[0327] 선택된 단일-쇄 항체가 인간 ALK1 및 BMPR2 수용체의 세포외 리간드-결합 도메인을 인식하는 능력을 시험하기 위해, 본 발명자들은 인간 *ID1* 유전자로부터 클로닝된 BMP 반응성 요소 프로모터 서열에 의해 조절되는 반딧불이 루시페라제를 발현하는 플라스미드를 통해 BMP-반응 요소 루시페라제 (BRE-루시페라제) 리포터를 사용하는 BMP-전사 활성의 세포-기반 검정을 이용하였다. 형질감염된 세포를 다양한 농도의 scFv 단백질의 존재/부재하에 rhBMP9 (1 ng/mL)에 의해 밤새 자극하였다. BMP9 리간드 트랩 ALK1-Fc는 또한 양성 대조군으로 사용되었다. scFV 클론 BMPR2.12, BMPR2.23, ALK1.3, 및 ALK1.8은 BRE-루시페라제 활성의 가장 효율적인 억제를 나타내었으며, 이는 이들 scFv 단백질이 리간드 결합과 연관된 인간 ALK1 및 BMPR2 수용체의 영역에 결합함을 시사한다 (**도 3**).

[0328] **scFv 단백질의 비오틴화.**

[0329] ALK1.3, ALK1.8, BMPR2.12, 및 BMPR2.23 scFv는 물질 및 방법 섹션에 기재된 바와 같이 비오틴화된다. 생성된 비오틴화 scFv는 그들의 성공적인 비오틴화를 입증하기 위해 웨스턴 블롯 분석에 의해 시험하였다 (**도 4a**).

[0330] **ALK1 및 BMPR2에 대한 비오틴화 scFv의 결합 효율 및 특이성.**

[0331] scFv의 비오틴화가 그들의 결합 능력을 방해하지 않았음을 증명하기 위해, 양성 비오틴화 및 야생형 클론을 다시 생물층 간섭계를 사용하여 스크리닝하였다. 비오틴화 ALK1.3 및 ALK1.8 scFv 단백질 (ALK1.3-바이오, ALK1.8-바이오, **도 4b 및 4d**) 및 BMPR2.12 scFv 단백질 (BMPR2.12-바이오, **도 4c**)은 고도로 상동성인 대조군 단백질에 대한 친화도의 결여를 기반으로 하는 특이성을 유지하면서 그들의 의도된 표적에 대한 친화도를 유지하였다.

[0332] **비오틴화 scFV 복합체 표적화 ALK1 및 BMPR2는 내피 세포에서 BMP9의 활성과 비교가능한 SMAD1/5/9 활성화를 유도하였다.**

[0333] 시험관내 BMPR2:ALK1 신호전달의 특이적 활성화를 입증하기 위해, 인간 및 뮤린 미세혈관 내피 세포주를 비오틴화 scFv의 상이한 조합물과 함께 사전 인큐베이션하고, 스트렙타비딘으로 처리하였다. 배양된 인간 폐 미세혈관 내피 세포 (PMVEC)를 스트렙타비딘의 존재하에 37C에서 30' 동안 비오틴화 ALK1.8/BMPR2.12 scFv 복합체로 처리하여 SMAD1/5/9의 인산화가 유도된 반면에, 개별적으로 비오틴화 ALK1.8 또는 BMPR2.12와의 인큐베이션은 신호전달을 활성화시키지 않았다 (**도 5**). 비오틴화 ALK1.8/BMPR2.12 스트렙타비딘 복합체를 통한 신호전달은 재조합 인간 BMP9로 처리한 후에 보이는 것과 유사하였지만, rhBMP9와는 대조적으로, 웨스턴 블롯 (**도 5**) 및 인-셀 웨스턴 분석 (**도 6b**)에 의해 보이는 바와 같이 BMP9 중화 항체 (mAb3209) 또는 BMP9 리간드 트랩 ALK1-Fc에 영향을 미치지 않았다. 유사한 실험을 야생형 (WT) 및 *Acvr11 KO* 뮤린 PMVEC를 사용하여 반복하였고, 인

간 PMVEC에서의 결과와 비교가능하게 WT 뮤린 세포에서 ALK1.8/BMPR2.12 복합체에 대한 반응으로 SMAD1/5/9 신호전달의 활성화를 나타내었지만, *Acvr11* KO PMVEC에서는 그렇지 않았으며 (**도 6a**), 이는 이중-특이적 scFv 복합체를 통한 신호전달을 위한 ALK1의 요건과 일치한다.

[0334] 확인된 scFV CDR 중 일부에 대한 예시적인 서열이 표 1에 제시된다.

[0335] **표 1. 단일 쇄 Fv BMPRI/BMPRII 항체 CDR에 대한 서열**

CDR	서열	SEQ ID NO
클론 ALK1.2 (항-ACVRL1/ALK1) *		
CDR L1	KLGDKYAS	1.
CDR L2	LVIYQDSKRPS	2.
CDR L3	QAWDSSTA	3.
CDR H1	GSISSDDYYWS	4.
CDR H2	WIGYIYYSGITYY	5.
CDR H3	REGCNDGVCYNGVFDY	6.
클론 ALK1.3 (항-ACVRL1/ALK1)		
CDR L1	SSDVGTYNYVS	7.
CDR L2	LMIYDVSKRPS	8.
CDR L3	YSYTTSSTW	9.
CDR H1	DSIGSGDYYWS	10.
CDR H2	WIGYSYHTGSTDY	11.
CDR H3	RDYYGYLGY	12.
클론 ALK1.8 (항-ACVRL1/ALK1)*		
CDR L1	QSISSYLN	13.
CDR L2	LLIYAASSLQS	14.
CDR L3	QQSYSTPR	15.
CDR H1	GSISSDDYYWS	16.
CDR H2	WIGYIYYSGITYY	17.
CDR H3	REGCNDGVCYNGVFDY	18.
클론 ALK1.8b (항-ACVRL1/ALK1)		
CDR L1	SSNIGGNTVN	19.
CDR L2	LLIYGDDLRPS	20.
CDR L3	AAWDDSLNAY	21.
CDR H1	FTFSNYAMHS	22.
CDR H2	WVAVISYDGSNKYY	23.
CDR H3	RVRYYGSGSPIGY	24.
클론 BMPR2.12 (항-BMPR2/BMPRII)		
CDR L1	SSDVGGYKSVS (26-36)	25.
CDR L2	LMIYDVSNRPS (48-58)	26.
CDR L3	SSYTSSSSLW (91-100)	27.
CDR H1	GTFSSYAIS	28.
CDR H2	WMGRIIPILGIANY	29.
CDR H3	TDLWGVGAD	30.

[0336]

[0337]

CDR	서열	SEQ ID NO
클론 B15 (항-BMPR1A/ALK3)		
CDR L1	NTDIGYYNYVS	31.
CDR L2	LLIFEVDNRPS	32.
CDR L3	SSYSTYNIL	33.
CDR H1	YTFTGYYMH	34.
CDR H2	WMGRINPNSGGTNYA	35.
CDR H3	RDPTYYDILTGPEY	36.
클론 B16 (항-BMPR1A/ALK3)		
CDR L1	QSVSSNLA	37.
CDR L2	LLIYGASSRAT	38.
CDR L3	QQYIYSPY	39.
CDR H1	YNFAGYYVH	40.
CDR H2	WMGWINPNSGGTDYA	41.
CDR H3	RNLQFFRP	42.
클론 RI-2 (항-ACVR1/ALK2)		
CDR L1	NIGSKNVH	43.
CDR L2	LVIYDDSDRPS	44.
CDR L3	QAWDSSTAV	45.
CDR H1	GSISSSSYYWG	46.
CDR H2	WIGSIYYSGSTYY	47.
CDR H3	RQVGPVLKSVS	48.
클론 RI-3 (항-ACVR1/ALK2)		
CDR H1	FTFSSYAMS	49.
CDR H2	WVSAISGSGGSTYY	50.
CDR H3	KSASFFDY	51.
CDR L1	QSVSSSYLA	52.
CDR L2	LLIYGASSRAT	53.
CDR L3	QQHFRWPW	54.
클론 RI-4 (항-ACVR1/ALK2)		
CDR L1	SSNIGSNTVN	55.
CDR L2	LLIYSNNQRPS	56.
CDR L3	AAWDDSLNGV	57.
CDR H1	ASISSGGYYWS	58.
CDR H2	WIGYSYYSGSTYY	59.
CDR H3	RGGVRFDL	60.
클론 RI-2-7 (항- ACVR1/ALK2)		
CDR L1	ALPKKYAY	61.
CDR L2	LVIYEDSKRPS	62.
CDR L3	YSTDSSGNP	63.
CDR H1	FTFSSYAMS	64.
CDR H2	WVSAISGSGGSTYY	65.
CDR H3	KIPWGDYDFWSGYYTRPGHSGMDV	66.

[0338]

CDR	서열	SEQ ID NO
클론 RI-9 (항-ACVR1/ALK2)		
CDR L1	SSNIGAGYDVH	67.
CDR L2	LLIFDSSNRPS	68.
CDR L3	QSYDFRLSGSM	69.
CDR H1	FTFRAYPMS	70.
CDR H2	WVSSITSSGSYY	71.
CDR H3	RVGVTDFDY	72.
클론 RII-19 (항-ACVR2A/ACTRIIA)		
CDR L1	SSNIGTNYVY	73.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	74.
CDR L3	AAWDDSLSGW	75.
CDR H1	FTFSSYAMS	76.
CDR H2	WVSAISGSGGSTYYA	77.
CDR H3	AKSIRTGSGYFDY	78.
클론 H1-2 (항-ACVR2A/ACTRIIA)		
CDR L1	SSNIGSNYVY	79.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	80.
CDR L3	AAWDDSLSGW	81.
CDR H1	YTFTSYYMH	82.
CDR H2	WMGIINPSGGSTSYA	83.
CDR H3	RDLLLYGRGGGFQH	84.
클론 H2-11 (항-ACVR2B/ACTRIIB)		
CDR L1	SLRSYYAS	85.
CDR L2	LVIYGKNNRPS	86.
CDR L3	NSRDNSGKHLW	87.
CDR H1	FTFDDYGMS	88.
CDR H2	WVSGINWNGGSTGY	89.
CDR H3	RKSTGDY	90.
클론 H2-15 (항-ACVR2B/ACTRIIB)		
CDR L1	SSNIGAGYDVH	91.
CDR L2	LLIYGNSNRPS	92.
CDR L3	AAWDDSLNGPRM	93.
CDR H1	FTFSDYYMS	94.
CDR H2	WVSYISSSSSYTNY	95.
CDR H3	RVNYYYGMDV	96.
클론 H5-2 (항-ACVR1B/ALK4)		
CDR L1	SLRKYYAS	97.
CDR L2	LVIYGKNKRPS	98.
CDR L3	NSWDSSGNHV	99.
CDR H1	GSISSGGYYWS	100.
CDR H2	WIGYIYYSGSTYY	101.
CDR H3	REEVGDWFDP	102.

CDR	서열	SEQ ID NO
클론 H3-2 (항-BMPR1B/ALK6)		
CDR L1	QGDSLRKYYAS	109.
CDR L2	LVIYGKSKRPS	110.
CDR L3	NSWDSSGNHVV	111.
CDR H1	GGSISSGGYYWS	112.
CDR H2	WIGYIYYSGSTYY	113.
CDR H3	REEVGDWFDP	114.
클론 BMPR2.23 (항-BMPR2/BMPRII)		
CDR L1	TLHSGINVATYRIY	115.
CDR L2	YKSDLDKHQGS	116.
CDR L3	LIWHDYVWY	117.
CDR H1	CAASGFTFDDYAMH	118.
CDR H2	WVSGISWNSGSIGY	119.
CDR H3	KGGWGSSTHYYYGMDV	120.
클론 H4-1 (항-ACVR1C/ALK7)		
CDR L1	SSNIGSNYVY	121.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	122
CDR L3	AAWDDSLSGV	123
CDR H1	YTFTGYYMH	124.
CDR H2	WMGWINPNGGGTKYA	125.
CDR H3	TLSDYSSGGP	126.
클론 H4-4 (항-ACVR1C/ALK7)		
CDR L1	SSNIGSNYVY	127.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	128.
CDR L3	AAWDDSLSGV	129.
CDR H1	YTFTGYHVH	130.
CDR H2	WMGWINPDSGGTNFA	131.
CDR H3	RRSLDY	132.
클론 H4-7 (항-ACVR1C/ALK7))		
CDR L1	SSNIGSNYVY	133.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	134.
CDR L3	AAWDDSLNGV	135.
CDR H1	FTFSNAWMS	136.
CDR H2	WVGRIKSKTDGGTTDY	137.
CDR H3	ASLVDY	138.
클론 H4-8 (항-ACVR1C/ALK7)		
CDR L1	SSNIGSNYVY	139.
CDR L2	LLIYRNNQRPS	140.
CDR L3	AAWDDSLSGP	141.
CDR H1	YTFTKYGIS	142.
CDR H2	WMGWISAYNVDTKY	143.
CDR H3	RRGLDY	144.

[0339]

[0340] *Alk1.2 및 Alk1.8은 중쇄 CDR에서 98%의 동일성을 공유하지만, 별개의 경쇄 CDR을 갖는다.

[0341] 항-BMPRI/BMPRII 항체의 서열의 예는 하기에 제시된다. 서열은 VL-**링커**-VH로서 제시되고, 링커는 굵게 표시된다.

[0342] **클론 ALK1.2 (항-ALK1 (ACVRL1))**

[0343] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 145)

CAGCTGANTACNGNCGACGATGACAAGCTTTCCTATGAGCTGACACAGCCAC
CCTCAATGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGA
TAAATTGGGAGATAAATATGCTTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCC
CCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGC
GATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGAC
CCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACT
GCGGTATTCGGTGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCT**
TCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGCTAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC
GGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT
CTGGTGGCTCCATCAGCAGTGATGATTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGAC
CCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGATCACC
TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCGA
AGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGT
GTATTACTGTGCCAGAGAGGGGTGTAATGATGGTGTATGCTATAATGGGGTC
TTTGACTACTGNGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGTCGACCCATT
CGTTTCTGAATATCAAGGCCAATCGTCTGACCTGCCTCAACCTCCTGTCAATG
CTGGCGGCGGCTCTGANGGAGGCGGTTCCGGTGGTGGCTCTGGTTCCGGTGA
[0344] TTTTGATTATGAAAAGATGGC

[0345] 아미노산 서열 (서열식별번호: 146)

SYELTQPPSMSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLG**EG**
KSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTP
GKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA
[0346] REGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS

[0347] **클론 ALK1.3 (항-ALK1 (ACVRL1))**

[0348] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 147)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGAT
CACCATCTCCTGCGCTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTACTTATAACTATGTCT
CCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGT
CAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA
ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTA
TTACTGCTACTCATATACAACCAGCAGCACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACC
AAGGTCACCGTCCTAGGA**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAAAG**
CAAGGCTAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGCTGAAGCC
TTCGCAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCCGGTGACTCCATCGGCAGTG
GTGATTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGCCTGGAATG
GATTGGGTACAGCTATCACACTGGGAGCACCGACTACAACCCGTCCCTCAAG
AGTCGAGTTTCCATATCAGTGGACAGGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTTAAACT
GAGGTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGAGATTAT
[0349] TATGGATATTTGGGTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0350] 아미노산 서열 (서열식별번호: 148)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCAGTSSDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSK
RPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCYSYTTSSTWVFGGGTKVTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**QVQLQESGPGLLKPSQTLSLTCTVSGDSIGSGDYYWSWIR
QPPGKGLEWIGYSYHTGSTDYNPSLKSRVSISVDRSKNQFSLKLRSVTAADTAVY

[0351] YCARDYYGYLGYWGQGTLVTVSS

[0352] **클론 ALK1.8 (항-ALK1 (ACVRL1))**

[0353] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 149)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG
AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGG
TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA
GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACT
GTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGAACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGA
TATCAAA**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGCTAGC**C
AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCT
GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGATGATTACTACT
GGAGTTGGATCCGCCAGACCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACAT
CTATTACAGTGGGATCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACC
ATATCAGTAGACACGTCGAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA
CTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGAGAGGGGTGTAATGATGG
TGTATGCTATAATGGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG

[0354] TCTCCTCA

[0355] 아미노산 서열 (서열식별번호: 150)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVDIK**EGKSS**
GSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTPGKG
LEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG

[0356] CNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS

[0357] **클론 ALK1.8b (항-ALK1 (ACVRL1))**

[0358] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 151)

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCGGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAATACTGTAAAC
TGGTATCACCAACTCCCAGGATCGGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTGATGA
TCTGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACGT
CAGCCTCCCTGGCCATCAGTAGGTTCCAGTCTGGGGATGAGGCTGATTATTAC
TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGCTTATGTCTTCGGAACTGGGACCA
AGCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGACTCC**
AAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGGGGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT
GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTA
TGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCA
GTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTCCGCTAC
TATGGTTCGGGGAGTCCCATTGGGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG
[0359] TCTCCTCA

[0360] 아미노산 서열 (서열식별번호: 152)

LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGGNTVNWYHQLPGSAPKLLIYGDDLRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISRFQSGDEADYYCAAWDDSLNAYVFGTGTKLTVL
G**EGKSSGSGSDSKAS**EVQLVGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
[0361] AVYYCARVRYYGSGSPIGYWGQGTLVTVSS

[0362] **클론 BMPR2.12 (항-BMPR2 (BMPRII))**

[0363] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 153)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGAT
CACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAAGTCTGTCT
CCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGT
CAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA
ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTA
TTACTGCAGCTCTTACACAAGCAGCAGCTCCCTTTGGGTGTTCGGCGGAGGG
ACCAAGCTCACCGTCCTAGGA**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGA**
AAGCAAGGCTAGCCAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA
GCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGC
AGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA
TGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCA
GGGCAGAGTCACCATGACCGAGGACACATCTACAGACACAGCCTACATGGA
GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAACAGAT
CTGTGGGGAGTGGGAGCAGATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT
[0364] CA

[0365] 아미노산 서열 (서열식별번호: 154)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSSLWVFGGGTKLTV
LG**EGKSSGSGSESKAS**QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVR
QAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAV
YYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS

[0366]

[0367] **클론 BMPR2.23 (항-BMPR2 (BMPRII))**

[0368] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:211)

GACGACGATGACAAGCTTCAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTCTTCCCTCTCTGC
ATCTCCTGGAGCTTCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTACACAGTGGCATCAATG
TTGCTACCTACAGGATATACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCA
GTATCTGCTGACTTATAAGTCAGACTTAGATAAACATCAGGGGTCTGGAGTC
CCCAGTCGCTTCTCTGGATCCAAAGATGCGTCGGCCAATGCAGGCATATTGCT
CATTTCTGGACTCCAGTCTGACGACGAGGGTGACTATTATTGTTTAATCTGGC
ACGACTACGTCTGGTACTTCGGCGGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT**GA**
GGGTAAATCGTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGCTAGCCGAGGTGCAG
CTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGG
CAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTG
GTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA
CAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGAC
ACGGCTCTGTATTATTGTGCAAAAGGCGGGTGGGGCAGCTCGACCCACTACT
ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGT
CGACCCATTCGTTTCTGAATATCAAGGCCAATCGTCTGACCTGCCTCAACCTC
CTGTCAATGCTGGCGGCGGCTCTGANGGAGGCGGGTNCCGGTGGTGGCTCTG

[0369] GTTCCGG

[0370] 아미노산 서열 (서열식별번호: 212)

DDDDKLQAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLHSGINVATYRIYWYQQKPGSPPQYL
LTYKSDLDKHQGSGVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSDDEGDYYCLIWHDYV
WYFGGGTKVTVLG**EGKSSGSGSESKAS**EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF
TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCAKGGWGSSTHYYYGMDVWGQGTTVTVSSVDPFVSEY
QGQSSDLPQPPVNAGGGSXGGGXRWWLWFR

[0371]

[0372] **클론 B15: (항-ALK3 (BMPRIA))**

[0373] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 155)

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGAT
CACCTTCTCCTGCACTGGAACCAACACTGACATTGGTTATTATAATTATGTCT
CCTGGTACCAACAACTCCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCTTGATTTTTGAGGTC
GATAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTAGTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAA
CACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTAT
TACTGCAGCTCATATTCAACCTATAATATTTTGCTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCA**
AAGCTAGCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGAGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG
GGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTA
CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
CGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCA
GGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG
CAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACCCCACG
TATTACGATATTTTGACTGGTCCGGAGTACTGGGGCCAGGGAACCGTCACCG
[0374] TCTCCTCA

[0375] 아미노산 서열 (서열식별번호:156)

LPVLTQPASVSGSPGQSITFSCTGTNTDIGYYNYVSWYQQLPGKAPKLLIFEVDN
RPSGVPSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSTYNILLFGGGTKLTVLG
EGKSSGSGSESKASEVQLLESEAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQ
APGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA
[0376] VYYCARDPTYYDILTGPEYWGQGTVTVSS

[0377] **클론 B16: (항-ALK3 (BMPRIA))**

[0378] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 157)

GAAATAGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAA
GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTG
GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC
AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG
ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTAC
TGTCAGCAATATATTTACTCACCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAAGTGG
ATATCAAA**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGCTAGC**
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGATACAACTTCGCCGGCTACTATGTTCAC
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACC
CTAACAGTGGTGGCACAGACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGACCTGAGTAGGCTGAGA
TCTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGGAATCTACAGTTTTTTCGGCC
[0379] AGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0380] 아미노산 서열 (서열식별번호:158)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRA
TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYIYSPYTFGQGTKVDIK**EGKS**
SGSGSESKASEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFAGYYVHWVRQAPG
QGLEWMGWINPNSGGTDYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMDLSRLRSDDTAVYY
CARNLQFFRPGTLVTVSS

[0381]

[0382] **클론 RI-2: (항-ALK2 (ACVR1))**

[0383] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 159)

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACTCTCAGTGTCAGTGGCCCTGGGACAGACGG
CCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAATGTGCACTGGTA
CCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGATGATAGCGAC
CGGCCCTCAGGGACCTCCGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAG
CCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTG
TCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGCAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTC
ACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGC**
TAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA
GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTT
ACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG
GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGA
GCCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGATGACCT
CAGTGACCGCCGCAGACACGGCCATATATTACTGTGCGAGACAGGTGGGCCC
TGTGTTAAAGTCGGTATCTCAGGGCACCCTGGTCACCGTCACCTCA

[0384]

[0385] 아미노산 서열 (서열식별번호:160)

SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYDDSDRP
SGTSERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVVFGGGTKLTVLG
EGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQ
PPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKMTSVTAADTAIYYC
ARQVGPVLKSVSQGTLVTVTS

[0386]

[0387] **클론 RI-3: (항-ALK2 (ACVR1))** *상이한 링커 서열임

[0388] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 161)

GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGTGGTCTGGTTCAGCCGGGTGGCAGCC
TGCGTCTGAGCTGTGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGC
TGGGTGCGTCAGGCACCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATTAGC
GGCAGCGGCGGCAGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCA
TTAGCCGTGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCG
TGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAAGCGCCAGCTTCTTTGATT
ATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTAGCAGC**GGTGGAGGCGGTTCTG**
GTGGAGGCGGTTCGGGTGACGGAAGTTCAGAAATTGTGCTGACCCAGAGC
CCGGGCACGCTGTCTCTGAGCCCGGGTGAACGTGCGACCCTGAGCTGTCGTG
CGAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTATCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCGG
GCCAGGCACCGCGTCTGCTGATTTATGGCGCGAGCAGCCGTGCGACCGGCAT
TCCGGATCGTTTTAGCGGCAGCGGTAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTA
GCCGTCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGCATTTCCGT
[0389] TGGCCGTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

[0390] 아미노산 서열 (서열식별번호:162)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSASFFDYWG
QGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGDGSS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS
SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY
[0391] YCQQHFRWPWTFGQGTKVEIK

[0392] **클론 RI-4: (항-ALK2 (ACVR1))**

[0393] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 163)

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAAGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCGTGGGATGACAGCCTGAATGGTGTGGTTTTCGGCGGAGGGACC
AAGGTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC
TTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGCAGTG
GTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTG
GATTGGGTACAGCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG
AGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGTACCT
GACCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTATATCATTGTGCGAGAGGGGGG
[0394] GTCAGGTTTGACCTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0395] 아미노산 서열 (서열식별번호:164)

SYELTQPPSASGTPGQKVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKVTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGASISSGGYYWSWIR
QHPGKGLEWIGYSYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLYLTSVTAADTAVY
HCARGGVRFDLWGQGTLVTVSS

[0396]

[0397] **클론 RI-2-7 (항-ALK2 (ACVR1))**

[0398] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 165)

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGG
CCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGCATTGCCAAAAAAATATGCTTATTGGTA
CCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGACAGCAAA
CGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGG
CCACCTTGACTGTCAGTGGGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTG
TTACTCAACAGACAGCAGTGGTAATCCAGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG
ACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAAGC**
TAGCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT
TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTCCTTGGGGTGA
TTACGATTTTTGGAGTGGTTATTATACCAGGCCCGGTCACTCCGGTATGGACG
TCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0399]

[0400] 아미노산 서열 (서열식별번호:166)

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPS
GIPERFSGSSSGTMATLTVSGAQVEDEADYYCYSTDSSGNPVFGGGTKLTVLG**E**
GKSSGSGSESKASEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP
GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CAKIPWGDYDFWSGYYTRPGHSGMDVWGQGTLVTVSS

[0401]

[0402] **클론 RI-9: (항-ALK2 (ACVR1))**

[0403] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 167)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGG
TCACCATCTCCTGCGCTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGT
ACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAGCTCCTCATCTTTGAT
AGCTCCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCCGG
CACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGAT
TATTACTGCCAGTCCTATGACTTCAGGCTGAGTGGTTCTATGGTCTTCGGCGG
AGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTT**
CCGAATCCAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGG
TCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC
AGGGCCTATCCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAAT
GGGTCTCATCCATTACTTCTAGTGGCAGTTACTACGCAGACTCAGTGAAGGGT
CGATTTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAGTTCACTGTATCTCCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGACGACACGGCTGTCTATTACTGTGCGAGAGTGGGAGT
TACTGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0404]

[0405] 아미노산 서열 (서열식별번호:168)

QAVLTQPPSVSGAPGQRVTISCAGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIFDSSN
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDFRLSGSMVFGGGTKLT
VLG**EGKSSGSGSESKAS**EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRAYPMSW
VRQAPGKGLEWVSSITSSGSYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRADDTA
VYYCARVGVTDFDYWGQGTLVTVSS

[0406]

[0407] **클론 RII-19 (항-ACTRIIA (ACVR2A))**

[0408] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 169)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAACTAATTATGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGCCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAC
CTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATT
ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAAT**
CCAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGC
CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGC
TATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT
CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG
CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAAGTATCA
GAACTGGGAGCGGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGT
CTCCTCA

[0409]

[0410] 아미노산 서열 (서열식별번호:170)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP
SGAPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKVTVL
GEGKSSGSGSESKASEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ
APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCAKSIRTGSGYFDYWGQGTLVTVSS

[0411]

[0412] **클론 H1-2 (항-액티빈 RIIA (ACVR2A))**

[0413] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 171)

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACC
AAGCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCCAGGTTCAGCTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG
GGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAT
AATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA
GTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCA
GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCCTCCTC
TATGGTCGCGGGGGCGGTTTCCAGCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG
TCTCCTCA

[0414]

[0415] 아미노산 서열 (서열식별번호:172)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
GEGKSSGSGSESKASQVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR
QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCARDLLLYGRGGGFQHWGQGTLVTVSS

[0416]

[0417] **클론 H2-11 (항-액티빈 RIIB (ACVR2B))**

[0418] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 173)

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTAGGACAGACAGT
CAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTAC
CAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAACC
GGCCCTCAGGGATCCCAGCCCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGC
TTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGT
AACTCCCGGGACAACAGTGGTAAGCATCTTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCA
AGCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCC**
AAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCT
GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTA
TGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCT
GGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCANAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAA
CAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGAAATCTACA
[0419] GGTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCA

[0420] 아미노산 서열 (서열식별번호:174)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP
SGIPARFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDNSGKHLWVFGGGTKLTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**EVQLVQSGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVR
QAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISTDNAKNSLYLQMNSLRAEDT
[0421] ALYYCARKSTGDYWGQGTLVTVSS

[0422] **클론 H2-15 (항-액티빈 RIIB (ACVR2B))**

[0423] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 175)

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGG
TCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGT
ACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGT
AACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTG
GCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGA
TTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGAGAATGGTATTC
GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCT**
GGTTCCGAATCCAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGG
CTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA
CCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT
GGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTTACACAAACTACGCAGAC
TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGT
ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC
GAGAGTTAACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTC
[0424] ACCGTCTCTTCA

[0425] 아미노산 서열 (서열식별번호:176)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPRMVFGGGTK
LTVLG**EGKSSGSGSESKAS**EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS
WIRQAPGKGLEWVSYISSSSSYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE
DTAVYYCARVNYYYGMDVWGQGTLVTVSS

[0426]

[0427] **클론 H5-2 (항-ALK4 (액티빈 RIB))**

[0428] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 177)

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGT
CAGAATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAAATATTATGCAAGCTGGTAC
CAGCAGAAGGCAGGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAAAC
GGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGC
TTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGT
AACTCCTGGGACAGCAGTGGTAACCACGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGC
TCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAA**
GCTAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCA
CAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGG
TTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATT
GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGGGTC
GAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAG
CTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGAAGTG
GGAGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0429]

[0430] 아미노산 서열 (서열식별번호:178)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRKYYASWYQQKAGQAPVLVIYGKNKR
PSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSWDSSGNHVVFGGGTKLTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIR
QHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY
YCAREEVGDWFDPWGQGTLVTVSS

[0431]

[0432] **클론 H3-2 (항-ALK6 (BMPR1B))**

[0433] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:179)

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGT
CAGAATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAAATATTATGCAAGCTGGTAC
CAGCAGAAGGCAGGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAGCAAAC
GGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGC
TTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGT
AACTCCTGGGACAGCAGTGGTAACCACGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGC
TCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATCCAAA**
GCTAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCA
CAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGG
TTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATT
GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGGGTC
GAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAG
CTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGAAGTG
[0434] GGAGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0435] 아미노산 서열 (서열식별번호:180)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRKYYASWYQQKAGQAPVLVIYGKSKRP
SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSWDSSGNHVVFGGGTKLTVLG
EGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQ
HPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY
[0436] CAREEVGDWFDPWGQGTLVTVSS

[0437] **클론 H4-1 (항-ALK7 (ACVR1C))**

[0438] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:181)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTACGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCCTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCCAGGTTCAGCTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG
GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACT
ACATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATCAACCCTAACGGTGGTGGCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGG
GTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
GTCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACGCTTTCTGACTAT
[0439] AGCAGTGGCGGACCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0440] 아미노산 서열 (서열식별번호:182)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVR
QAPGQGLEWMGWINPNGGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSDDT
AVYYCATLSDYSSGGPWGQGTLVTVSS

[0441]

[0442] **클론 H4-4 (항-ALK7 (ACVR1C))**

[0443] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:183)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACC
AAGCTCACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAGGCC
TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCT
ACCATGTGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
GTGGATCAACCCTGACAGTGGTGGCACAAACTTTGCACAGAAGTTTCAGGGC
AGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAACTTA
CCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCATTTATTACTGTGCGAGACGTTCACTT
GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0444]

[0445] 아미노산 서열 (서열식별번호: 184)

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**EVQLVQSGTEVKRPGASVKVSCKASGYTFTGYHVHWVR
QAPGQGLEWMGWINPDSGGTNFAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELTSLRSDDT
AIYYCARRSLDYWGQGTLVTVSS

[0446]

[0447] **클론 H4-7 (항-ALK7 (ACVR1C))**

[0448] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:185)

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGCGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCC
TGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACG
CCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGG
CCGTATTAAAAGCAAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGTG
AAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCTAGCCT
[0449] GGTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0450] 아미노산 서열 (서열식별번호:186)

SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP
SGVPDRFSASKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVL
G**EGKSSGSGSESKAS**EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVR
QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTED
[0451] TAVYYCASLVDYWGQGTLVTVSS

[0452] **클론 H4-8 (항-ALK7 (ACVR1C))**

[0453] 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호:187)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGG
TCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATAC
TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATA
ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTCCGGTGTTCGGCGGAGGGACC
AAGGTGACCGTCCTAGGT**GAGGGTAAATCTTCCGGATCTGGTTCCGAATC**
CAAAGCTAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGTTGTGAAGAAGCC
TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCAAGT
ATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGAACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTTACAATGTTGACACAAAGTATGCACAGAAGTTCCAGGGC
AGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGA
GGAGCCTTAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGGGCT
[0454] TGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0455] 아미노산 서열 (서열식별번호:188)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTKVTVL
GEGKSSGSGSESKASEVQLVQSGAVVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYGISWVR
QAPEQGLEWMGWISAYNVDTKYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT
AVYYCARRGLDYWGQGTLVTVSS

[0456]

[0457] **실시예 2. 이중-특이적 구축물.**

[0458] 이중-특이적 구축물의 몇몇 예를 ACVRL1 (ACVRL1.8) 및 BMPR2 (BMPR2.12)에 결합하는 scFv 클론으로부터 제조하였다. 이들 중간 복합체는 ALK1/ACVRL1 및 BMPR2에 대한 이중-특이적 분자를 생성하도록 제조되었다. 이들 복합체는 링커에 의해 분리되고, C-말단 His 태그를 갖는 단일 분자로서 2개의 scFv를 발현시킴으로써, 또는 대안적으로 Fc-융합 분자로서 각각의 scFv를 별도로 발현시킨 다음, 1개의 scFv-Fc 이종이량체로 조합함으로써 제조되었다.

[0459] 단일 분자 이중-특이적 또는 이종이량체 이중-특이적 것 중 어느 것도 시험관내 검정에서 그 자체로 유의한 BMP 전사 활성을 갖지 않았으며; 도 8을 참고한다. 단일 분자 이중-특이적 것으로서 생물학적 활성을 갖기 보다는, 이들 분자는 His 태그에 결합하여 이종사량체를 형성하도록 Ni++, 또는 Ca++, 또는 항-His를 사용하여 사량체로서 연결될 때 활성을 가졌다. 이들 결과는 이종사량체 인공 리간드가 이 경로에서 신호전달과 관련이 있음을 나타내며; 이러한 발견은 이들 BMP 모방성 신호전달 분자가 작동하게 하는 핵심이다.

[0460] **클론 ACVRL1.8 (항-ACVRL1)**

[0461] 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVDIKEGKSS
GSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTPGKG
LEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG
CNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:150)

[0462]

[0463] **클론 BMPR2.12 (항-BMPR2)**

[0464] 아미노산 서열

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSSLWVFGGGTKLTV
LGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVR
QAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAV
YYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:154)

[0465]

[0466] **이중-특이적 구축물:**

[0467] **BMPR2.12-중간-ACVRL1.8-His**

[0468] 아미노산 서열:

GDEMGTGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAP
KLMIYDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSSLWV
FGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTF
SSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS
SLRSEDTAVYYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS**SGGGGSGGGGSSGSGGGG**
DGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK
LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGT
KVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYW
SWIRQTPGKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT
AVYYCAREGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSSSGGGGSHHHHHHHH* (SEQ
ID NO:189)

[0469]

[0470] ACVRL1.8-긴-BMPR2.12-His

[0471] 아미노산 서열:

GDEMGTGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL
IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTK
VDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWS
WIRQTPGKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCAREGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS**SGGSGGGGSSGGGGSGGGG**
SSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQ
QHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT
SSSSLWVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC
KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTD
TAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSSSSGGGGSHHHHH
HHH* (SEQ ID NO:190)

[0472]

[0473] BMPR2.12-긴-ACVRL1.8-His

[0474] 아미노산 서열:

GDEMGTGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAP
KLMIYDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSSLWV
FGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTF
SSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS
SLRSEDTAVYYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS**SGGGGSGGGGSSGGGGSG**
GGGSSGGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW
YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS
YSTPRTFGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS
GGSISSDDYYWSWIRQTPGKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS
LKLSSVTAADTAVYYCAREGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSSSGGGGSHH
HHHHHH* (SEQ ID NO:191)

[0475]

[0476] **실시예 3. 4가 구축물.**

[0477] 4가 구축물을 ACVRL1 (ACVRL1.8) 및 BMPR2 (BMPR2.12)에 결합하는 scFv 클론으로부터 제조하였다. 이들은 명

시된 바와 같이 다양한 길이의 스페이서를 갖는 단일 분자로서 발현되는 4가 복합체이도록 설계되었다. 대안적으로, 이들은 IgG Fc 융합 단백질로서 발현되는 2개의 이중-특이적 scFv에 의해 생성된 다음, 2개의 디술피드 연결된 동종이량체 Fc 복합체로서 회합된 4가 IgG-Fc 단백질로서 설계되었다.

[0478] 이들 구축물은 세포에서 강력한 BMP 신호전달을 생성할 수 있으며 (도 8 참고), 항-ACVRL1 및 항-BMPR2의 4가 복합체는 내피 세포에서 BMP 전사 활성을 유도하였다. TIME 세포 (인간 텔로머라제 불멸화 미세혈관 내피 세포)를 배양하고, BMP 반응 요소 (BRE-루시페라제) 리포터를 발현하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염시켰다. BMP9 (1 ng/mL)는 루시페라제 활성의 검출을 기반으로 하여 이들 세포에서 BMP 전사 활성을 유도하였고, MTS 비색 생존력 검정 (RLU/생존력)을 기반으로 하여 상대적인 개수의 세포로 나누었다. 스페이서에 의해 결합되고 C-말단 His 태그 도메인을 갖는 단일 항-ACVRL1 scFv 및 단일 항-BMPR2 scFv로 이루어진 이중-특이적 구축물 ("ACVRL1.8-L-BMPR2.12-His")은 그 자체로는 신호전달 활성을 유도하지 않았지만, 모노클로날 항-His 항체와 조합되어 이들 이중-특이적 분자가 4가 복합체로 복합체화될 때 활성이었다. 디술피드 연결된 이종사량체로서 발현될 때 4가 복합체의 신호전달을 입증하기 위해, IgG Fc 도메인 융합 단백질로서 발현된 동일한 이중-특이적 분자로 이루어지고 디술피드 연결된 동종이량체로 조립된 4가 복합체 ("ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc")는 강력한 신호전달을 유도하였다.

[0479] 시험관내 신호전달 활성과 일치하게, 생체내 신호전달 BMP 신호전달 활성은 식염수 (50 uL), 재조합 인간 BMP9 (rhBMP9, 50 uL 중 150 ug/kg), 또는 재조합 사량체 Fc 융합 단백질 ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc (50 uL 중 150 ug/kg)의 꼬리 정맥 주사 24 시간 후에 8-주령 마우스로부터의 전체 폐 조직에서 검정된 Id1 유전자 전사 활성을 기반으로 하여 입증되었다 (도 9). BMP9 또는 ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc의 주사는 전체 폐 조직에서 식염수와 비교하여 BMP 전사 활성의 증가를 유도하였다.

[0480] 이러한 생체내 신호전달의 입증은 재조합 신호전달 단백질, 예컨대 ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc 또는 유사한 분자를 적합한 동물 모델, 예컨대 마우스 또는 래트에게 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 주사함으로써 달성된다. 30 분 내지 24 시간 후에, BMP 신호전달 활성에 대해 식염수에 비하여 이들 처리의 영향은 SMAD1/5/9 이펙터 단백질의 인산화에 대해 동물 조직의 면역조직화학을 수행함으로써, 또는 인산화된 SMAD1/5/9에 대해 조직 추출물의 웨스턴 블롯팅에 의해, 또는 정량적인 RT-PCR에 의해 표적 조직에서 ID1, ID2, 및/또는 ID3의 발현에 대해 검정함으로써, 또는 BMP 전사 반응 요소의 조절하에 트랜스제닉 리포터 마우스 발현 GFP에서 GFP의 발현을 검정함으로써 검정된다 (Monteiro et al., Genesis. 2008 Jul;46(7):335-46).

[0481] **예시적인 4가 구축물의 서열**

[0482] scFv 클론 BMPR2.12 (항-BMPR2):

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSSLWVFGGGTKLTV
LGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVR
QAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAV

[0483] YYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:154)

[0484] A = scFv 클론 ACVRL1.8 (항-ACVRL1):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVDIKEGKSS
GSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTPGKG
LEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG

[0485] CNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:150)

[0486] M = 2가 복합체 내의 scFv 클론 사이의 중간 스페이서:
SGGGGSGGGGSSGSGGGGDGGGGSG (SEQ ID NO:192)

[0487] L = 2가 복합체 내의 scFv 클론 사이의 긴 스페이서:
SGGSGGGGSSGGGGSGGGGSSGGGGDGGGGSG (SEQ ID NO:193)

[0488] 짧은 = 동종이량체 Fc 분자에 대해 IgG Fc 도메인 이전의 짧은 스페이서: GSGGGGDGGGGSG (SEQ ID NO:194)

[0489] 중간 = 동종이량체 Fc 분자에 대해 IgG Fc 도메인 이전의 중간 스페이서: GSGGGGDSGGGGSGGGGSSGGGGSG (SEQ ID NO:195)

[0490] 긴 = 동종이량체 Fc 분자에 대해 IgG Fc 도메인 이전의 긴 스페이서: GSGGGGDSGGGGSGGSGGSGGGGSGGGGSG (SEQ ID NO:196)

[0491] Fc = IgG Fc 불변 도메인:

[0492] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGS (SEQ ID NO:197)

[0493] 짧은(His) = His 태그를 갖는 2가 아암 사이의 짧은 스페이서: GGHHHHHHHHGG (SEQ ID NO:198)

[0494] 중간(His) = His 태그를 갖는 2가 아암 사이의 중간 스페이서: SGGGGSHHHHHHHHSGGGGS (SEQ ID NO:199)

[0495] 긴 (His) = His 태그를 갖는 2가 아암 사이의 긴 스페이서: SGGGGSGGHHHHHHHHGGSGGGGS (SEQ ID NO:200)

[0496] **굵은 표시** = scFv의 CDR 영역

[0497] (1) *BMA*-짧은-Fc

[0498] GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL W**VFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG **GTFSSYAIS**WVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTA YMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGS GGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD DYYWS**WIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSGSGGGGDGGGGSG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:201)

[0499] (2) *BMA*-중간-Fc

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTAY
MELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGSG
GGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGK
APK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TF
GQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSGSGGGGDSGGGGS
GGGGSSGGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:202)

[0500]

[0501] (3) *BMA*-긴-Fc

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTAY
MELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGSG
GGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGK
APK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TF
GQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSGSGGGGDSGGGGS
GGSGGSGGSGGGSGGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:203)

[0502]

[0503] (4) *ALB*-짧은-Fc

GDEMGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAP
K**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQ
GTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDY**
YWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA
ADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGGGS
GGGGSSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**
WYQQHPGKAPK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
SSYTSSSSLWVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSV
KVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTE
DTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSGSGGGGD
GGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:204)

[0504]

[0505] (5) *ALB*-중간-Fc

GDEMGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAP
K**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQ
GTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDY**
YWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA
ADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGGGS
GGGGSSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**
WYQQHPGKAPK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
SSYTSSSSLWVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSV
KVSCKASG**GTFSSYAIS**WVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMT
EDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSGSGGGG
DSGGGGSGGGGSSGGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:205)

[0506]

[0507] (6) *ALB*-긴-Fc

GDEMGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAP
K**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQ
GTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDY**
YWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA
ADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGGGS
GGGGSSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**
WYQQHPGKAPK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
SSYTSSSSLWVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSV
KVSCKASG**GTFSSYAIS**WVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMT
EDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSGSGGGG
DSGGGGSGGSGGSGGSGGGSGGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGS* (SEQ ID NO:206)

[0508]

[0509] (7) *BMA*-'짧은(His)'-*ALB*

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTA
YMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGS
GGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG
KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T
FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSGGHHHHHHHHGG
GTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAPK**LLIYAASS**
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQGTKVDIKEG
KSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDYYWS**WIRQTP
GKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA
REGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGGGSGGGGSSGGGG
DGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGKA
PK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSLW**
VFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**GT**
FSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSS* (SEQ ID NO:207)

[0510]

[0511] (8) *BMA*-'중간(His)'-*ALB*

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTA
YMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGS
GGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG
KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T
FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGGGSHHHHHHH
HSGGGGSGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAPK**L**
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQGT
KVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDYYW**
SWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD
TAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGGGSGG
GGSSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**W
YQQHPGKAPK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**S**
SYTSSSSLWVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASG**GTFSSYAIS**WVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTE
DTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSS* (SEQ ID
NO:208)

[0512]

[0513] (9) *BMA*-'긴(His)'-*ALB*

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTA
YMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGS
GGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG
KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T
FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGHHHHH
HHHGGSGGGGSGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG
KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T
FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGGG
GSGGGGSSGGGGDGGGGSGGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKS**
VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY
YC**SSYTSSSSLW**VFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGS
SVKVSCKASG**GTFSSYAIS**WVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVT
MTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSS* (SEQ
ID NO:209)

[0514]

[0515] (10) *BMA*-'짧은(His)'-*AMB*

GDEMGTQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGK
APK**LMIYDVSNRPS**GVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSL**
WVFGGGTKLTVLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSSYAISWVRQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTA
YMELSSLRSEDTAVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSSGS
GGGGDGGGGSGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPG
KAPK**LLIYAASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**T
FGQGTKVDIKEGKSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSD**
DYYWSWIRQTPGKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCA**REGCNDGVCYNGVFDY**WGQGTLVTVSSGGHHHHHHHHGG
GTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSYLN**WYQQKPGKAPK**LLIYAASS**
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR**TFGQGTKVDIKEG
KSSGSGSESKASQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG**GSISSDDYYWS**WIRQTP
GKGLE**WIGYIYYSGITYY**NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA
REGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSSSGGSGGGGSSGSGGGGDGGGGSGG
TQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGYKSVS**WYQQHPGKAPK**LMIYDVS**
NRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSSSSLW**VFGGGTKLT
VLGEGKSSGSGSESKASQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**GTFSSYAIS**WV
RQAPGQGLE**WMGRIIPILGIANY**AQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDT
AVYYCA**TDLWGVGAD**WGQGTLVTVSS* (SEQ ID NO:210)

[0516]

[0517] **인용된 참고문헌**

[0518]

1. Agarwal, S., et al. Strategic Targeting of Multiple BMP Receptors Prevents Trauma-Induced Heterotopic Ossification. Mol Ther 25, 1974-1987 (2017).

2. Dey, D., Goldhamer, D.J. & Yu, P.B. Contributions of Muscle-Resident Progenitor Cells to Homeostasis and Disease. Curr Mol Bio Rep, 1-14 (2015).

3. Dey, D., et al. Two tissue-resident progenitor lineages drive distinct phenotypes of heterotopic ossification. Sci Transl Med 8, 366ra163 (2016).

4. Shen, H., Gelberman, R.H., Silva, M.J., Sakiyama-Elbert, S.E. & Thomopoulos, S. BMP12 induces tenogenic differentiation of adipose-derived stromal cells. PLoS One 8, e77613 (2013).

5. Lin, S., Svoboda, K.K., Feng, J.Q. & Jiang, X. The biological function of type I receptors of bone morphogenetic protein in bone. Bone Res 4, 16005 (2016).

6. David, L., Mallet, C., Mazerbourg, S., Feige, J.J. & Bailly, S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. Blood 109, 1953-1961 (2007).

7. Long, L., et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. Nature medicine 21, 777-785 (2015).

8. Dinter, T., Bocobo, G.A. & Yu, P.B. Pharmacologic Strategies for Assaying BMP Signaling Function. Methods Mol Biol 1891, 221-233 (2019).

9. Choi, E.J., et al. Enhanced responses to angiogenic cues underlie the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. PLoS One 8, e63138 (2013).

10. Luu, H.H., et al. Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. J Orthop Res 25, 665-677 (2007).

11. Leblanc, E., et al. BMP9-Induced muscle heterotopic ossification requires changes to the skeletal muscle microenvironment. J Bone Miner Res (2010).

12. Luo, J., et al. TGFbeta/BMP type I receptors ALK1 and ALK2 are essential for BMP9-induced osteogenic signaling in mesenchymal stem cells. J Biol Chem 285, 29588-29598 (2010).

13. Salingcarnboriboon, R., et al. Establishment of tendon-derived cell lines exhibiting pluripotent mesenchymal stem cell-like property. Exp Cell Res 287, 289-300 (2003).

14. Lejard, V., et al. Scleraxis and NFATc regulate the expression of the pro-alpha1(I) collagen gene in tendon fibroblasts. J Biol Chem 282, 17665-17675 (2007).

[0519]

15. Berasi, S.P., et al. Divergent activities of osteogenic BMP2, and tenogenic BMP12 and BMP13 independent of receptor binding affinities. Growth Factors 29, 128-139 (2011).

16. Andersson, O., Korach-Andre, M., Reissmann, E., Ibanez, C.F. & Bertolino, P. Growth/differentiation factor 3 signals through ALK7 and regulates accumulation of adipose tissue and diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 7252-7256 (2008).

[0520]

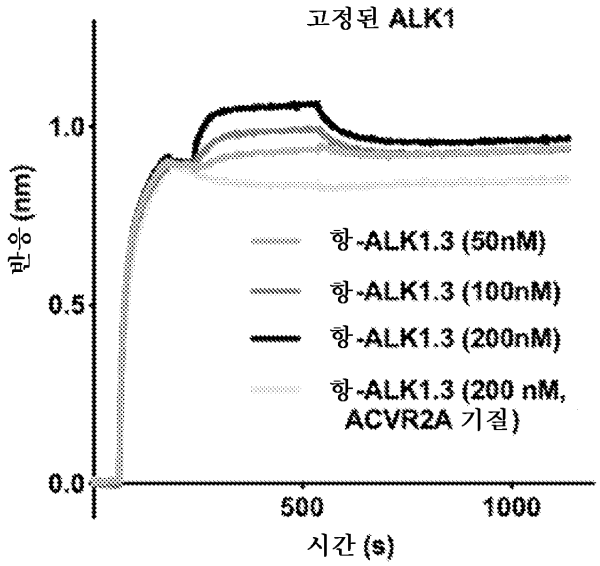
[0521] **다른 실시양태**

[0522] 본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 설명은 예시적으로 의도된 것이며, 첨부된 청구항의 범

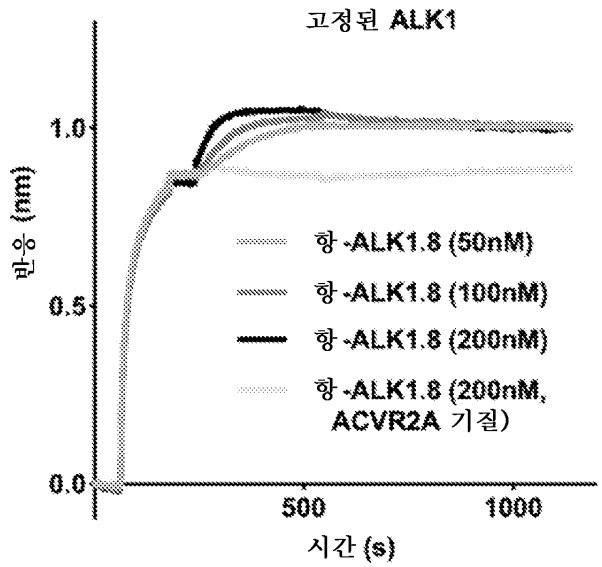
위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하지 않음을 이해해야 한다. 다른 측면, 이점 및 변형은 하기 청구 범위 내에 있다.

도면

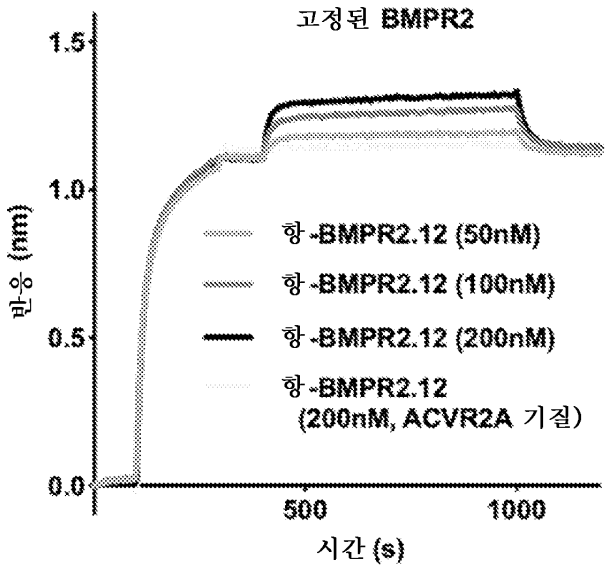
도면1a



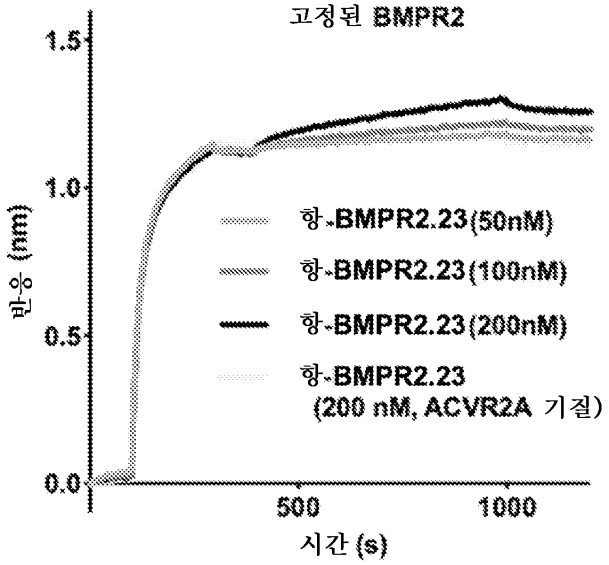
도면1b



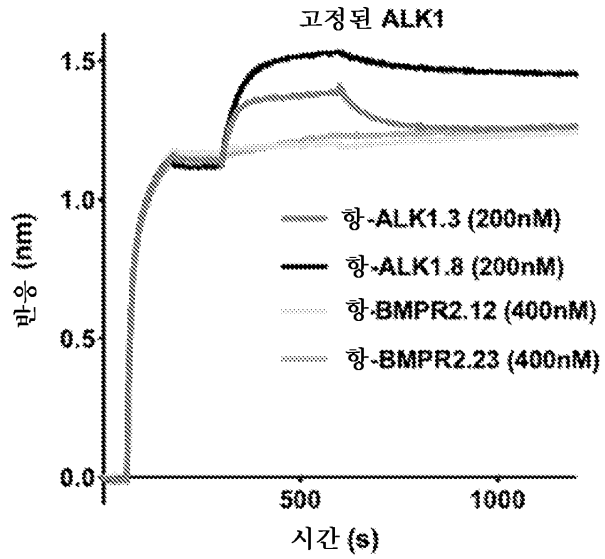
도면1c


고정된 BMPR2
1.5
1.0
0.5
0.0
반응 (nm)
항-BMPR2.12 (50nM)
항-BMPR2.12 (100nM)
항-BMPR2.12 (200nM)
항-BMPR2.12
(200nM, ACVR2A 기질)
500
1000
시간 (s)

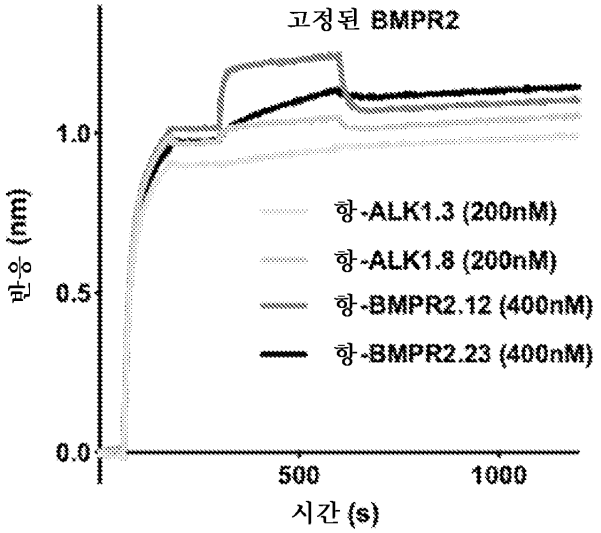
도면1d


고정된 BMPR2
1.5
1.0
0.5
0.0
반응 (nm)
항-BMPR2.23(50nM)
항-BMPR2.23(100nM)
항-BMPR2.23(200nM)
항-BMPR2.23
(200 nM, ACVR2A 기질)
500
1000
시간 (s)

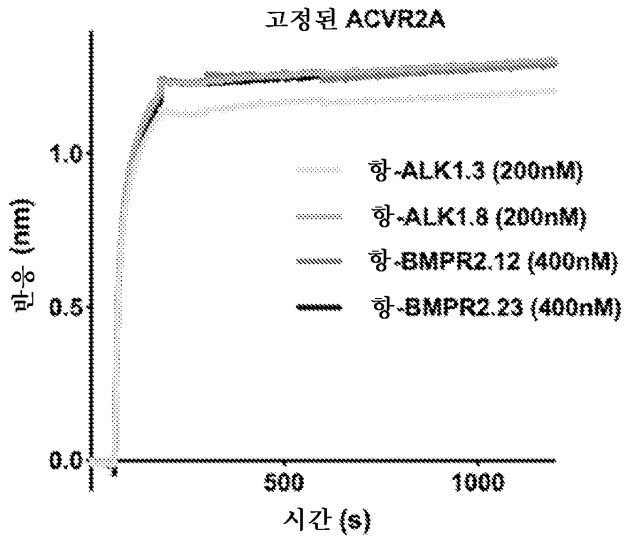
도면2a


고정된 ALK1
1.5
1.0
0.5
0.0
반응 (nm)
500
1000
시간 (s)
항-ALK1.3 (200nM)
항-ALK1.8 (200nM)
항-BMPR2.12 (400nM)
항-BMPR2.23 (400nM)

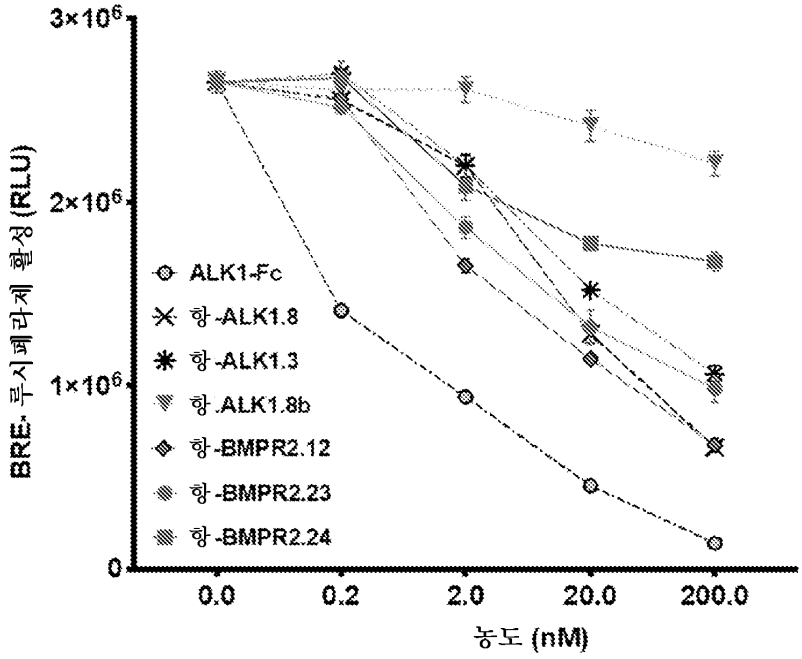
도면2b


고정된 BMPR2
1.0
0.5
0.0
반응 (nm)
500
1000
시간 (s)
항-ALK1.3 (200nM)
항-ALK1.8 (200nM)
항-BMPR2.12 (400nM)
항-BMPR2.23 (400nM)

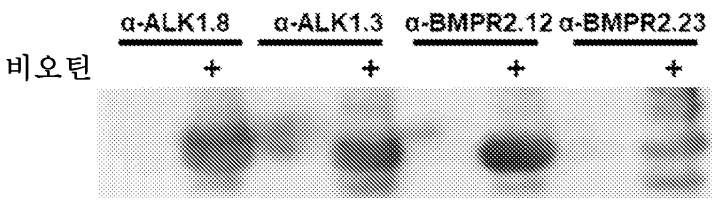
도면2c



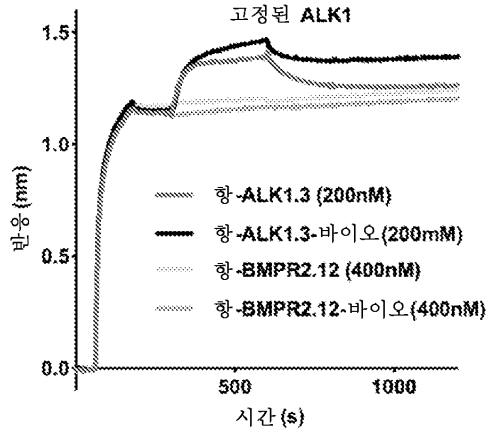
도면3



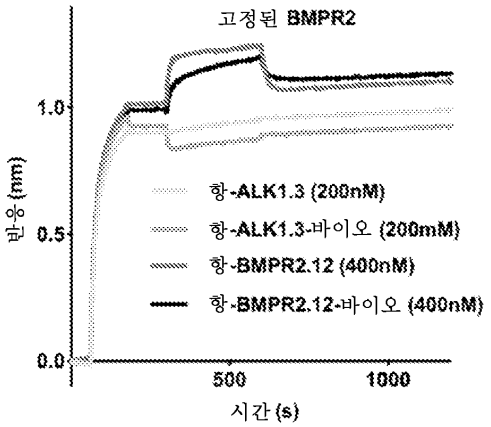
도면4a



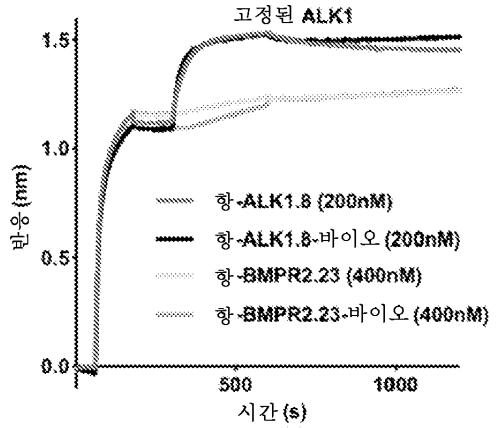
도면4b



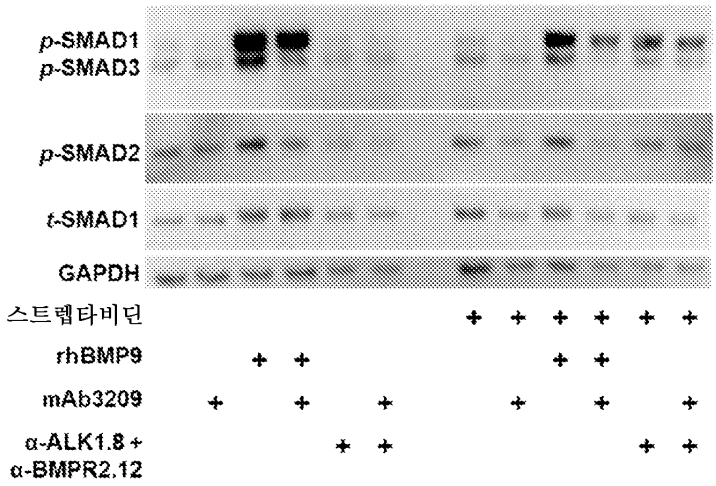
도면4c



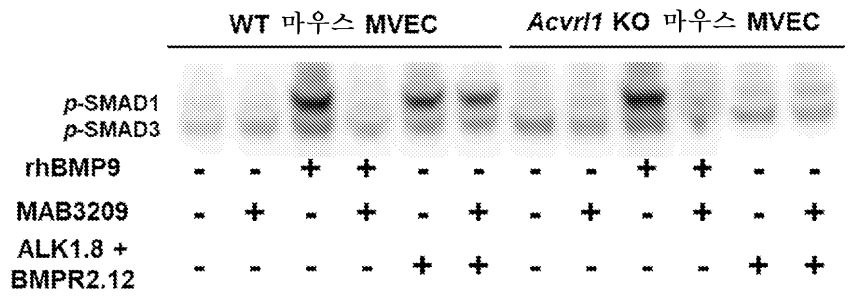
도면4d



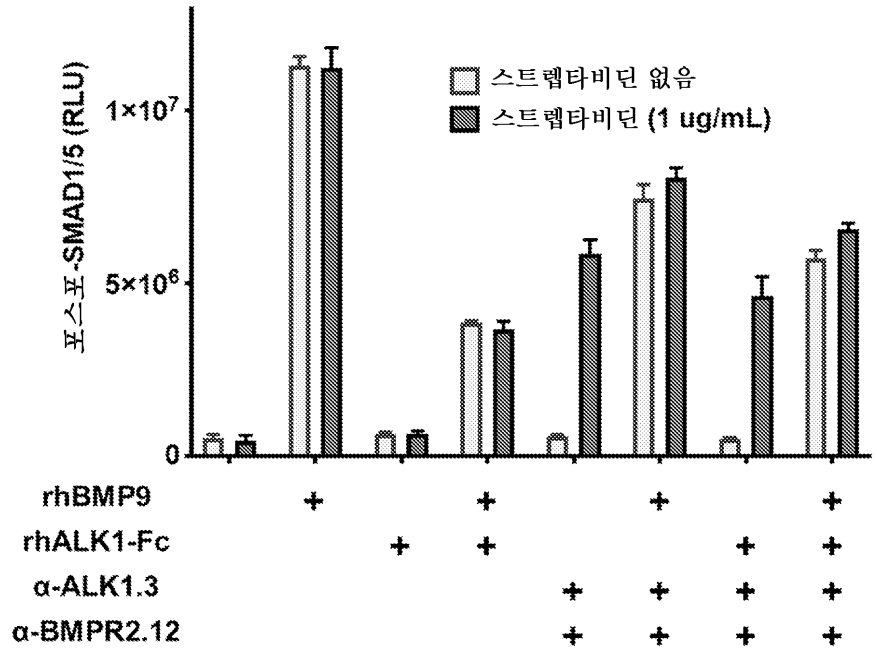
도면5



도면6a



도면6b



도면7a

클론 B15 (항-BMPR1A/ALK3)					
(VL-렙커 -VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 **CDR1**	GYTFTGY---	GYTFTGYYMH	-----GYYMH	----TGYYMH	GYTFTGYY--
중쇄 **CDR2**	-----NPNSGG---- -----	---RINPNSGGTN-- -----	--- RINPNSGGTNYAQ KFQG	WMGRINPN SGGTN------	----INPNSGGT-------
중쇄 **CDR3**	-- DPTYYDILTGPE Y	-- DPTYYDILTGPEY	--DPTYYDILTGPEY	ARDPTYYDIL TGPE-	ARDPTYYDILTGPEY
경쇄 **CDR1**	TGTNTDIGYYN YVS--	TGTNTDIGYYNYV S--	TGTNTDIGYYNYV S--	------ IGYYNYVSWY	---NTDIGYYNY----
경쇄 **CDR2**	----EVDNRPS	----EVDNRPS	----EVDNRPS	LLIFEVDNRP-	----EV-----
경쇄 **CDR3**	SSYSTYNILL	SSYSTYNILL	SSYSTYNILL	SSYSTYNIL-	SSYSTYNILL
중쇄: EVQLLESEAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARDPTYYDILTGPEYWGQGTVTVSS					
경쇄: LPVLTQPASVSGSPGQSITFSCTGTNTDIGYYNYVSWYQQLPGKAPKLLIFEVDNRPSGVPSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYSTYNILLFGGGTKLTVLG					

도면7b

이어서

클론 B16 (항-BMPR1A/ALK3)					
(VK-렝커-VH)	코티아	**AbM**	카바트	접촉	**IMGT**
중쇄 CDR1	GYNFAGY--- ------	GYNFAGYYVH ---	-----GYYVH ---	----AGYYVH	GYNFAGYY--
중쇄 CDR2	NPNSGG---- ------	WINPNSGGTD- -------	WINPNSGGTDYAQK FQG	WMGWINPNSGGTD ---------	INPNSGGT--- -----
중쇄 CDR3	--NLQF	--NLQF	--NLQF	ARNLQ-	ARNLQF
경쇄 CDR1	RASQSVSSNL A--	RASQSVSSNLA --	RASQSVSSNLA--	------SSNLAWY	---QSVSSN-- --
경쇄 CDR2	---- GASSRAT	----GASSRAT	----GASSRAT	LLIYGASSRA-	----GA-----
경쇄 CDR3	QQYIYSPYT	QQYIYSPYT	QQYIYSPYT	QQYIYSPY-	QQYIYSPYT

중쇄:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFAGYYVHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTDYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMDLSRL
RSDDTAVYYCARNLQFFRPGTLVTVSS

경쇄:

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYIY
SPYTFGQGTKVDIK

도면7c

이어서

클론 RI-2 (항-ACVR1/ALK2)					
(VL-링커-VH)	코터아	**AbM**	카바트	접촉	**IMGT**
중쇄 **CDR1**	GGSISSSSY--	GGSISSSSYYWG	-----SSSYYWG	----SSSSYWG	GGSISSSSY--
중쇄 **CDR2**	YYSGS------	SIYYSGSTY-------	SIYYSGSTYYNPSLKS	WIGSIYYSGSTY--------	IYYSGST------
중쇄 **CDR3**	--QVGPVLKS	--QVGPVLKS	--QVGPVLKS	ARQVGPVLK-	ARQVGPVLKS
경쇄 **CDR1**	GGNNIGSKNVH--	GGNNIGSKNVH--	GGNNIGSKNVH--	-------SKNVHWY	---NIGSKN----
경쇄 **CDR2**	DDSDRPS	DDSDRPS	-----DDSDRPS	LVIYDDSDRP-	-----DD------
경쇄 **CDR3**	QAWDSSTAVV	QAWDSSTAVV	QAWDSSTAVV	QAWDSSTAV-	QAWDSSTAVV

중쇄:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLK
MTSVTAADTAIYYCARQVGPVLKSVSQGTLVTVTS

경쇄:

SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYDDSDRPSGTSERFSGSNSGNTATLTISGTQAM
DEADYYCQAWDSSTAVVFGGGTKLTVLG

도면7d

이어서

클론 RI-3: (항-ALK2 (ACVR1))					
(VH-링커-VK)	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSSY---	GFTFSSYAMS	-----SYAMS	----SSYAMS	GFTFSSYA-_
중쇄 CDR2	SGSGGS-----	AISGSGGST_Y-------	---AISGSGGSTYYADSVKG	WVSAISGSGGSTY-------	----ISGSGGST--------
중쇄 CDR3	--SASFFDY	--SASFFDY	--SASFFDY	AKSASFFD-	AKSASFFDY
경쇄 CDR1	RASQSVSSSYLA----	RASQSVSSSYLA----	RASQSVSSSYLA----	------SSSYLAWY	---QSVSSSY-----
경쇄 CDR2	----GASSRAT	----GASSRAT	----GASSRAT	LLIYGASSRA-	----GA------
경쇄 CDR3	QQHFRWPWT	QQHFRWPWT	QQHFRWPWT	QQHFRWPW-	QQHFRWPWT

중쇄:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSASFFDYWGQGTLVTVSS

경쇄:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQHFRWPWTFGQGTKVEIK

도면7e

이어서

클론 RI-4: (항-ALK2 (ACVR1))					
(VH-링커-VK)	코티아	**AbM**	카바트	접촉	**IMGT**
중쇄 **CDR1**	GASISSGGY --- GASISSGGYY WS	-----SGGYYWS	----SSGGYYWS	GASISSGGYY --
중쇄 **CDR2**	------ YYSGS---- ------ --- YSYYSGSTY- ------- --- YSYYSGSTYYNP SLKS	--GGVRFDL	WIGYSYYSGSTY --------	---- SYYSGST--- -----
중쇄 **CDR3**	--GGVRFDL	--GGVRFDL	ARGGVRFD-	ARGGVRFDL
경쇄 **CDR1**	SGSSSNIGS NTVN-- SGSSSNIGSN TVN--	SGSSSNIGSNTV N--	------- IGSNTVNWY	--- SSNIGSNT-- --
경쇄 **CDR2**	---- SNNQRPS ---- SNNQRPS	----SNNQRPS	LLIYSNNQRP-	----SN---- -
경쇄 **CDR3**	AAWDDSLNG VV AAWDDSLNGV V	AAWDDSLNGVV	AAWDDSLNGV-	AAWDDSLNGV V
중쇄:				
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGASISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYSYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLYLT SVTAADTAVYHCARGGVRFDLWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
SYELTQPPSASGTPGQKVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKVTVLG					

도면7f

이어서

클론 RI-2-7 (항-ALK2 (ACVR1))					
(VL-링커-VH)	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSSY---	GFTFSSYAMS	-----SYAMS	----SSYAMS	GFTFSSYA--
중쇄 CDR2	-----SGSGGS-- -------	---AISGSGGSTY- ------	AISGSGGSTYYADS VKG	WVSAISGSGGSTY- ------	----ISGSGGST--- -----
중쇄 CDR3	IPWGDYDFW SGYYTRPGHS GMDV	IPWGDYDFWS GYYTRPGHSG MDV	IPWGDYDFWSGYY TRPGHSGMDV	AKIPWGDYDFWS GYYTRPGHSGMD-	AKIPWGDYDF WSGYYTRPGHS GMDV
경쇄 CDR1	SGDALPKKYA Y--	SGDALPKKYAY- -	SGDALPKKYAY--	------KKYAYWY	---ALPKKY----
경쇄 CDR2	----EDSKRPS	----EDSKRPS	----EDSKRPS	LVIYEDSKRP-	----ED-----
경쇄 CDR3	YSTDSSGNPV	YSTDSSGNPV	YSTDSSGNPV	YSTDSSGNP-	YSTDSSGNPV

중쇄:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCAKIPWGDYDFWSGYYTRPGHSGMDVWGQGTLVTVSS

경쇄:

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTVSGAQVEDEAD
YYCYSTDSSGNPVFGGGTKLTVLG

도면7g

이어서

클론 RI-9: (항-ALK2 (ACVR1))					
(VL-링커-VH)	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFRAY---	GFTFRAYPMS	-----AYPMS	----RAYPMS	GFTFRAYP--
중쇄 CDR2	-----TSSG-- -------	--- SITSSGSY--- ----	--- SITSSGSYYADS VKG	WVSSITSSGSY-- ------	----ITSSGS- --------
중쇄 CDR3	--VGVTDFDY	--VGVTDFDY	--VGVTDFDY	ARVGVTDFD-	ARVGVTDFDY
경쇄 CDR1	AGSSSNIGAGY DVH--	AGSSSNIGAGY DVH--	AGSSSNIGAGYD VH--	------- IGAGYDVHWY	--- SSNIGAGYD-- --
경쇄 CDR2	----DSSNRPS	----DSSNRPS	----DSSNRPS	LLIFDSSNRP-	----DS-----
경쇄 CDR3	QSYDFRLSGSM V	QSYDFRLSGSM V	QSYDFRLSGSMV	QSYDFRLSGSM-	QSYDFRLSGSM V

중쇄:

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRAYPMSWVRQAPGKGLEWVSSITSSGSYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSL
RADDTAVYYCARVGVTDFDYWGQGTLVTVSS

경쇄:

QAVLTQPPSVSGAPGQRVTISCAGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIFDSSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE
ADYYCQSYDFRLSGSMVFGGGTKLTVLG

도면7h

H

이어서

클론 RII-19 (항-ACTRIIA (ACVR2A))					
	코티아	AbM	카바트	겹촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSSY---	GFTFSSYAMS	-----SYAMS	----SSYAMS	GFTFSSYA--
중쇄 CDR2	-----SGSGGS-- -------	--- AISGSGGSTY--- ----	--- AISGSGGSTYYADS VKG	WVSAISGSGGSTY- ------	----ISGSGGST--- -----
중쇄 CDR3	-- SIRTGSGYFDY	-- SIRTGSGYFDY	--SIRTGSGYFDY	AKSIRTGSGYFD-	AKSIRTGSGYFD Y
경쇄 CDR1	SGSSSNIGTNY VY--	SGSSSNIGTNY VY--	SGSSSNIGTNYVY--	-----IGTNYVYWY	---SSNIGTNY----
경쇄 CDR2	----RNNQRPS	----RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP-	-----RN-----
경쇄 CDR3	AAWDDSLSG WV	AAWDDSLSG WV	AAWDDSLSGWV	AAWDDSLSGW-	AAWDDSLSGW V

중쇄:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL
RAEDTAVYYCAKSIRTGSGYFDYWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGAPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY
CAAWDDSLSGWVFGGGTKVTVLG

도면7i

이어서

클론 H1-2 (항-액티빈 RIIA (ACVR2A))					
	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GYTFTSY---	GYTFTSYMH	-----SYMH	----TSYMH	GYTFTSYY--
중쇄 CDR2	-----NPSGGS-- -------	---IINPSGGSTS--- ----	WMGIINPSGGST S-------	WMGIINPSGGSTS -------	----INPSGGST--- -----
중쇄 CDR3	DLLLYGRGGG FQH	DLLLYGRGGGFQ H	DLLLYGRGGGFQ H	ARDLLLYGRGGGF Q-	ARDLLLYGRGG GFQH
경쇄 CDR1	SGSSSNIGSNY VY--	SGSSSNIGSNYVY --	SGSSSNIGSNYVY --	------IGSNYVYWY	---SSNIGSNY----
경쇄 CDR2	----RNNQRPS	----RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP-	----RN-----
경쇄 CDR3	AAWDDSLSG WV	AAWDDSLSGWV	AAWDDSLSGWV	AAWDDSLSGW-	AAWDDSLSGW V

중쇄:

QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME
LSSLRSEDTAVYYCARDLLLYGRGGGFQHWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAD
YYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLG

도면7j

이어서

클론 H2-11(항-액티빈 RIIB (ACVR2B))					
	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFDDY-- -	GFTFDDYGMS	-----DYGMS	----DDYGMS	GFTFDDYG- -
중쇄 CDR2	------ NWNGGS--- ------	--- GINWNGGSTG --------	--- GINWNGGSTGYAD SVKG	WVSGINWNGGS TG--------	---- INWNGGST- -------
중쇄 CDR3	--KSTGDY	--KSTGDY	--KSTGDY	ARKSTGD-	ARKSTGDY
경쇄 CDR1	QGDSLRSYY AS--	QGDSLRSYYA S--	QGDSLRSYYAS--	------- SYYASWY	--SLRSYY- ---
경쇄 CDR2	---- GKNNRPS	---- GKNNRPS	----GKNNRPS	LVIYGKNNRP-	----GK--- --
경쇄 CDR3	NSRDNSGKH LWV	NSRDNSGKHL WV	NSRDNSGKHLWV	NSRDNSGKHLW -	NSRDNSGKH LWV
중쇄:					
EVQLVQSGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTIST DNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARKSTGDYWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPARFSGSSSGNTASLTITG AQAEDEADYYCNSRDNSGKHLWVFGGGTKLTVLG					

도면7k

이어서

클론 H2-15 (항-액티빈 RIIB (ACVR2B))					
	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSDY--- SSSSSY----	GFTFSDYYMS YISSSSSYTN	-----DYYMS YISSSSSYTNYA	----SDYYMS WVSYISSSSSY	GFTFSDYY- ISSSSSYT-
중쇄 CDR2	------ --	--- --------	--- DSVKG	TN------- ARVNYYYGMD-	-------- DV
중쇄 CDR3	VNYYYGMDV	VNYYYGMDV	--VNYYYGMDV	------- IGAGYDVHWY	--- SSNIGAGYD
경쇄 CDR1	TGSSSNIGAG YDVH--	TGSSSNIGAG YDVH--	TGSSSNIGAGYD VH--	----- LLIYGNSNRP-	----- ----GN---
경쇄 CDR2	---- GNSNRPS	---- GNSNRPS	----GNSNRPS	---- AAWDDSLNGPR	-- AAWDDSLNG
경쇄 CDR3	AAWDDSLNGP RMV	AAWDDSLNGP RMV	AAWDDSLNGPRM V	M-	PRMV

중쇄:

EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSSSYTNYADSVKGRFTISRDNAK
NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVNYYGMDVWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPRMVFGGGTKLTVLG

도면71

이어서

클론 H5-2 (항-ALK4 (액티빈 RIB))				
	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GGSISSGGY---	GGSISSGGYYWS	-----SGGYYWS	----SSGGYYWS	GGSISSGGY---Y--
중쇄 CDR2	YYSGS-----	YIYYSGSTY------	YIYYSGSTYYNPSLKG	WIGYIYYSGSTY-------	IYYSGST----------
중쇄 CDR3	--EEVGDWFDP	--EEVGDWFDP	--EEVGDWFDP	AREEVGDWFD-DP	AREEVGDWFDP
경쇄 CDR1	QGDSLRKYYAS--	QGDSLRKYYAS--	QGDSLRKYYAS-	------KYYASWY	---SLRKYY------
경쇄 CDR2	-----GKNKRPS	-----GKNKRPS	----GKNKRPS	LVIYGKNKRP-	----GK------
경쇄 CDR3	NSWDSSGNHVV	NSWDSSGNHVV	NSWDSSGNHVV-	NSWDSSGNHVV	NSWDSSGNHVV

중쇄:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKGRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREEVGDWFDPWGQGTLVTVSS

경쇄:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRKYYASWYQQKAGQAPVLVIYGKNKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQ AEDEADYYCNSWDSSGNHVVFGGGTKLTVLG

도면7m

이어서

클론 H4-1 (항-ALK7 (ACVR1C))					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GYTFTGY--- ------	GYTFTGYYMH ---	-----GYYMH ---	----TGYYMH ----	GYTFTGYY-- ----
중쇄 CDR2	NPNGGG---- ------	WINPNGGGTK --------	WINPNGGGTKY AQKFQG	WMGWINPNGG GTK-------	INPNGGGT-- ------
중쇄 CDR3	LSDYSSGGP --	LSDYSSGGP --	--LSDYSSGGP	ATLSDYSSGG -	ATLSDYSSGG R
경쇄 CDR1	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSNY VY--	------- IGSNYVYWY	--- SSNIGSNY-- --
경쇄 CDR2	---- RNNQRPS	---- RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP -	----RN---- -
경쇄 CDR3	AAWDDSLSGV V	AAWDDSLSGV V	AAWDDSLSGVV	AAWDDSLSGV -	AAWDDSLSGV V
중쇄:					
QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNGGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSIST					
AYMELSSLRSDDTAVYYCATLSDYSSGGPWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED					
EADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLG					

도면7n

이어서

클론 H4-4 (항-ALK7 (ACVR1C))					
(VL-링커-VH)	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GYTFTGY--- -----	GYTFTGYHVH ---	-----GYHVH ---	----TGYHVH WMGWINPDSG	GYTFTGYH-- ----
중쇄 CDR2	NPDSGG---- -----	WINPDSGGTN --------	WINPDSGGTNF AQKFQG	GTN------- -------	INPDSGGT-- -------
중쇄 CDR3	--RSLDY	--RSLDY	--RSLDY	ARRSLD-	ARRSLDY
경쇄 CDR1	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSNY VY--	------- IGSNYVYWY	--- SSNIGSNY-- --
경쇄 CDR2	---- RNNQRPS	---- RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP -	----RN---- -
경쇄 CDR3	AAWDDSLSGV V	AAWDDSLSGV V	AAWDDSLSGVV	AAWDDSLSGV -	AAWDDSLSGV V
중쇄:					
EVQLVQSGTEVKRPGASVKVSCKASGYTFTGYHVHWVRQAPGQGLEWMGWINPDSGGTNFAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL					
TSLRSDDTAIYYCARRSLDYWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC					
AAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLG					

도면7o

이어서

클론 H4-7 (항-ALK7 (ACVR1C))					
(VL-링커-VH)	코터아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSNA--- -----	GFTFSNAWMS ---	-----NAWMS ---	----SNAWMS WVGRIKSKTD	GFTFSNAW-- ----
중쇄 CDR2	KSKTDGGT-- --------	RIKSKTDGGT TD--------	RIKSKTDGGTT DYAAPVKG	GGTTD----- --	IKSKTDGGTT ----------
중쇄 CDR3	--LVDY	--LVDY	--LVDY	ASLVD-	ASLVDY
경쇄 CDR1	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSNY VY--	------ IGSNYVYWY	--- SSNIGSNY-- --
경쇄 CDR2	---- RNNQRPS	---- RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP -	----RN---- -
경쇄 CDR3	AAWDDSLNGV V	AAWDDSLNGV V	AAWDDSLNGVV	AAWDDSLNGV -	AAWDDSLNGV V
중쇄:					
EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTEDTAVYYCASLVDYWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLQSADE ADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLG					

도면7p

이어서

클론 H4-8 (항-ALK7 (ACVR1C))					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GYTFTKY--- ------	GYTFTKYGIS ---	-----KYGIS ---	----TKYGIS	GYTFTKYG-- ----
중쇄 CDR2	SAYNVD---- ------	WISAYNVDTK --------	WISAYNVDTKY AQKFQG	WMGWISAYNV DTK-------	ISAYNVDT-- ------
중쇄 CDR3	--RGLDY	--RGLDY	--RGLDY	ARRGLD-	ARRGLDY
경쇄 CDR1	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSN YVY--	SGSSSNIGSNY VY--	------- IGSNYVYWY	--- SSNIGSNY-- --
경쇄 CDR2	---- RNNQRPS	---- RNNQRPS	----RNNQRPS	LLIYRNNQRP -	----RN---- -
경쇄 CDR3	AAWDDSLSGP V	AAWDDSLSGP V	AAWDDSLSGPV	AAWDDSLSGP -	AAWDDSLSGP V

중쇄:

EVQLVQSGAVVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYGISWVRQAPEQGLEWMGWISAYNVDTKYAQKFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGLDYWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
RSEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTKVTVLG

도면7q

이어서

항-ALK6.H3.2 (BMPR1B)					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GGSISSGGY ----	GGSISSGGY YWS	----- SGGYYWS	---- SSGGYYWS	GGSISSGGY Y--
중쇄 CDR2	----- YYSGS---- -----	--- YIYYSGSTY --------	--- YIYYSGSTYYN PSLKG	- WIGYIYYSG STY------	---- IYYSGST-- -------
중쇄 CDR3	-- EEVGDWFDP	-- EEVGDWFDP	--EEVGDWFDP	AREEVGDWF D-	AREEVGDWF DP
경쇄 CDR1	QGDSLRKYY AS--	QGDSLRKYY AS--	QGDSLRKYYAS --	------ KYYASWY	--- SLRKYY--- -
경쇄 CDR2	----- GKSKRPS	----- GKSKRPS	----GKSKRPS	LVIYGKSKR P-	----GK--- --
경쇄 CDR3	NSWDSSGNH VV	NSWDSSGNH VV	NSWDSSGNHVV	NSWDSSGNH V-	NSWDSSGNH VV

중쇄:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKGRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREEVGDWFDPWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
RSEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTKVTVLG

도면7r

이어서

항-BMPR2.12 (BMPR2)					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GGTFSSY---	GGTFSSYAIS	-----SYAIS	----SSYAIS	GGTFSSYA--
중쇄 CDR2	------ IPILGI---- ------	--- RIIPILGIAN --------	--- RIIPILGIANY AQKFQG	WMGRIIPILG IAN--------	---- IIPILGIA-- -------
중쇄 CDR3	--DLWGVGAD	--DLWGVGAD	--DLWGVGAD	ATDLWGVGA-	ATDLWGVGAD
경쇄 CDR1	TGTSSDVGGY KSVS--	TGTSSDVGGY KSVS--	TGTSSDVGGYK SVS--	------- VGGYKSVSWY	--- SSDVGGYKS- ---
경쇄 CDR2	---- DVSNRPS	---- DVSNRPS	----DVSNRPS	LMIYDVSNRP -	----DV---- -
경쇄 CDR3	SSYTSSSSLW V	SSYTSSSSLW V	SSYTSSSSLWV	SSYTSSSSLW -	SSYTSSSSLW V
중쇄:					
EVQLVGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ					
MNSLRAEDTAVYYCARVRYYGSGSPIGYWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE					
ADYYCSSYTSSSSLWVFGGGTKLTVLG					

도면7s

이어서

항-BMPR2.23 (BMPR2)					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	첩촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFDDY--- ------	GFTFDDYAMH	-----DYAMH	----DDYAMH	GFTFDDYA--
중쇄 CDR2	SWNSGS---- ------	GISWNSGSIG --------	GISWNSGSIGY ADSVKG	WVSGISWNSG SIG--------	ISWNSGSI-- -------
중쇄 CDR3	GGWGSSTHYY YGMDV	GGWGSSTHYY YGMDV	GGWGSSTHYYY GMDV	AKGGWGSSTH YYYGMD-	AKGGWGSSTH YYYGMDV
경쇄 CDR1	TLHSGINVAT YRIY--	TLHSGINVAT YRIY--	TLHSGINVATY RIY--	------- NVATYRIYWY	--- SGINVATYR- ---
경쇄 CDR2	---- YKSDLDKHQG S	---- YKSDLDKHQG S	---- YKSDLDKHQGS	YLLTYKSDLD KHQG-	---- YKSDLD---- -
경쇄 CDR3	LIWHDYVWY	LIWHDYVWY	LIWHDYVWY	LIWHDYVW-	LIWHDYVWY

중쇄:

EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL
QMNSLRAEDTALYYCAKGGWGSSTHYYYGMDVWGQGTTVTVSSVDPFVSEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSXGGGXRW
WLWFR

경쇄:

DDDDKLQAVLTQPSSLSASPGASALTCTLHSGINVATYRIYWYQQKPGSPPQYLLTYKSDLDKHQGSGVPSRFSGSKDASAN
AGILLISGLQSDDEGDYYCLIWHDYVWYFGGGTKVTVLG

도면7t

이어서

클론 ALK1.2 (항-ALK1 (ACVRL1))					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GGSISSDDY- --	GGSISSDDYY WS	----- SDDYYWS	---- SSDDYYWS	GGSISSDDYY --
중쇄 CDR2	----- YYSGI----- ----	--- YIYYSGITY- ------	--- YIYYSGITYYN PSLKS	---------- WIGYIYYSGI TY-------	---- IYYSGIT--- -----
중쇄 CDR3	-- EGCNDGVCYN GVFDY	-- EGCNDGVCYN GVFDY	-- EGCNDGVCYNG VFDY	AREGCNDGVC YNGVFD-	AREGCNDGVC YNGVFDY
경쇄 CDR1	SGDKLGDKYA S--	SGDKLGDKYA S--	SGDKLGDKYAS --	------- DKYASWY	---KLGDKY- ---
경쇄 CDR2	---- QDSKRPS	---- QDSKRPS	----QDSKRPS	LVIYQDSKRP -	----QD---- -
경쇄 CDR3	QAWDSSTAV	QAWDSSTAV	QAWDSSTAV	QAWDSSTA-	QAWDSSTAV
중쇄:					
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTPGKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCAREGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
SYELTQPPSMSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYY CQAWDSSTAVFGGGTKLTVLG					

도면7u

이어서

클론 ALK1.3 (항-ALK1 (ACVRL1))					
(VL- 링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GDSIGSGDY- --	GDSIGSGDYY WS	----- SGDYYWS	----- GSGDYYWS	GDSIGSGDYY --
중쇄 CDR2	----- YHTGS----- ----	--- YSYHTGSTD- -------	--- YSYHTGSTDYN PSLKS	WIGYSYHTGS TD--------	---- SYHTGST--- ------
중쇄 CDR3	--DYYGYLGY	--DYYGYLGY	--DYYGYLGY	ARDYYGYLG-	ARDYYGYLGY
경쇄 CDR1	AGTSSDVGTY NYVS--	AGTSSDVGTY NYVS--	AGTSSDVGTYN YVS--	------ VGTYNYVSWY	--- SSDVGTYNY- ---
경쇄 CDR2	----- DVSKRPS	----- DVSKRPS	----DVSKRPS	LMIYDVSKRP -	----DV---- -
경쇄 CDR3	YSYTTSSTWV	YSYTTSSTWV	YSYTTSSTWV	YSYTTSSTW-	YSYTTSSTWV

중쇄:

QVQLQESGPGLLKPSQTLSLTCTVSGDSIGSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYSYHTGSTDYNPSLKSRVSISVDRSKNQFSLKL
RSVTAADTAVYYCARDYYGYLGYWGQGTLVTVSS

경쇄:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCAGTSSDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAE
DEADYYCYSYTTSSTWVFGGGTKVTVLG

도면7v

이어서

클론 ALK1.8 (항-ALK1 (ACVRL1))					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GGSISSDDY- --	GGSISSDDYY WS	----- SDDYYWS	---- SSDDYYWS	GGSISSDDYY --
중쇄 CDR2	----- YYSGI----- ----	--- YIYYSGITY- ------	--- YIYYSGITYYN PSLKS	WIGYIYYSGI TY------	---- IYYSGIT--- -----
중쇄 CDR3	-- EGCNDGVCYN GVFDY	-- EGCNDGVCYN GVFDY	-- EGCNDGVCYNG VFDY	AREGCNDGVC YNGVFD-	AREGCNDGVC YNGVFDY
경쇄 CDR1	RASQSISSYL N--	RASQSISSYL N--	RASQSISSYLN --	------ SSYLNWY	---QSISSY- ---
경쇄 CDR2	---- AASSLQS	---- AASSLQS	----AASSLQS	LLIYAASSLQ -	----AA---- -
경쇄 CDR3	QQSYSTPRT	QQSYSTPRT	QQSYSTPRT	QQSYSTPR-	QQSYSTPRT

중쇄:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDDYYWSWIRQTPGKGLEWIGYIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS
VTAADTAVYYCAREGCNDGVCYNGVFDYWGQGTLVTVSS

경쇄:

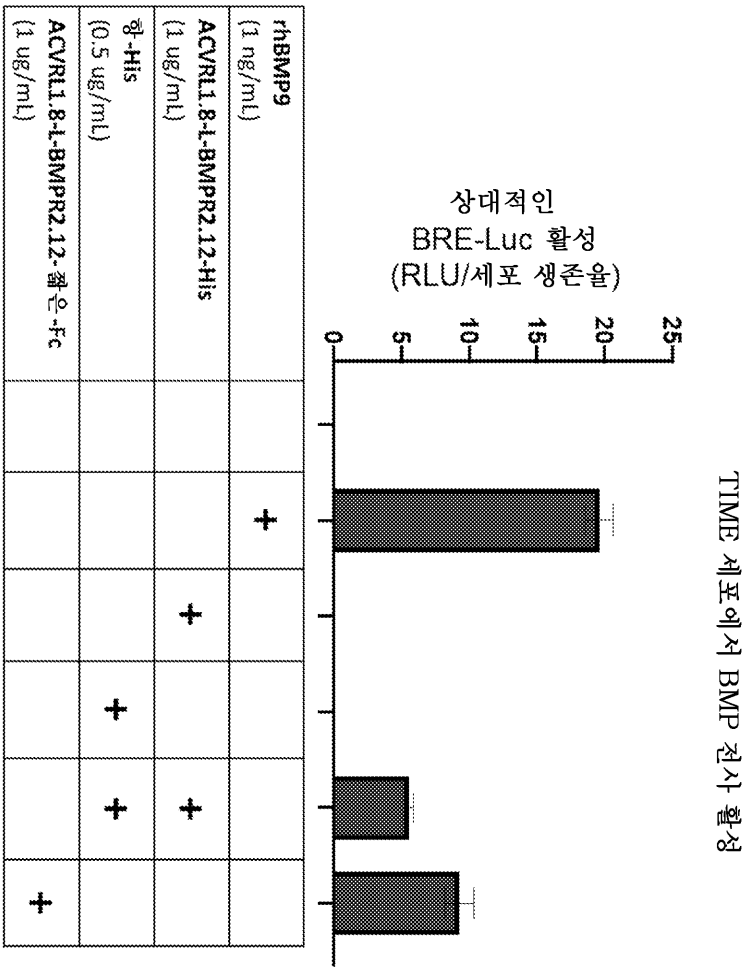
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQSYSTPRTFGQGTKVDIK

도면7ㅠ

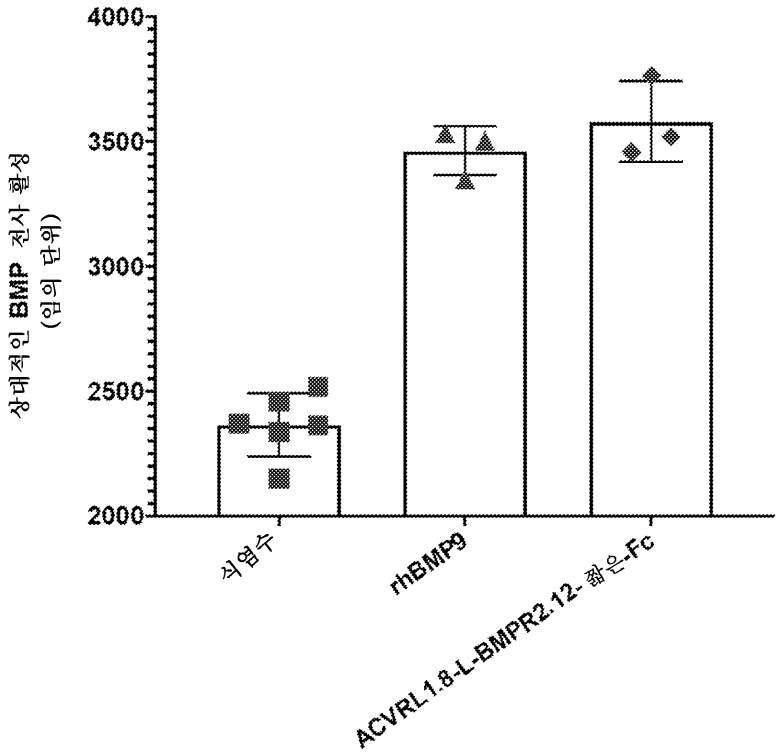
이어서

항-ALK1.8b (ACVRL1)					
(VL-링커-VH)	코티아	AbM	카바트	접촉	IMGT
중쇄 CDR1	GFTFSNY--- ------	GFTFSNYAMH ---	-----NYAMH ---	----SNYAMH	GFTFSNYA--
중쇄 CDR2	SYDGSN---- ------	VISYDGSNKY --------	VISYDGSNKYY ADSVKG	WVAVISYDGS NKY-------	----ISYDGSNK-- ------
중쇄 CDR3	VRYYGSGSPI GY	VRYYGSGSPI GY	VRYYGSGSPIG Y	ARVRYYGSGS PIG-	ARVRYYGSGSPIGY
경쇄 CDR1	SGSSSNIGGN TVN--	SGSSSNIGGN TVN--	SGSSSNIGGNT VN--	------- IGGNTVNWY	---SSNIGGNT--- -
경쇄 CDR2	GDDLRPS -----	GDDLRPS -----	----GDDLRPS	LLIYGDDLRP -	----GD-----
경쇄 CDR3	AAWDDSLNAY V	AAWDDSLNAY V	AAWDDSLNAYV	AAWDDSLNAY -	AAWDDSLNAYV
중쇄:					
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCATDLWGVGADWGQGTLVTVSS					
경쇄:					
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGGNTVNWYHQLPGSAPKLLIYGDDLRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISRFQSGDE ADYYCAAWDDSLNAYVFGTGTKLTVLG					

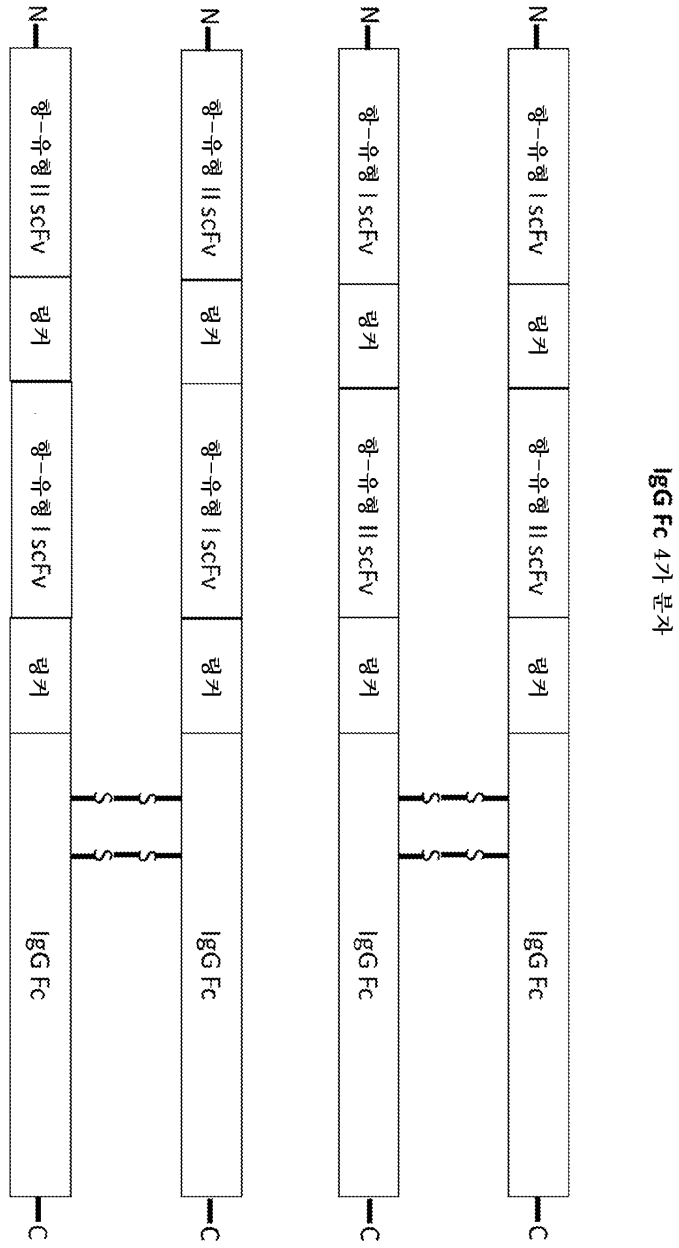
도면8


TIME 세포에서 BMP 전사 활성
상대적인
BRE-Luc 활성
(RLU/세포 생존율)
0
5
10
15
20
25
rhBMP9 (1 ng/mL)
ACVRL1.8-L-BMPR2.12-His (1 ug/mL)
항-His (0.5 ug/mL)
ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc (1 ug/mL)

도면9

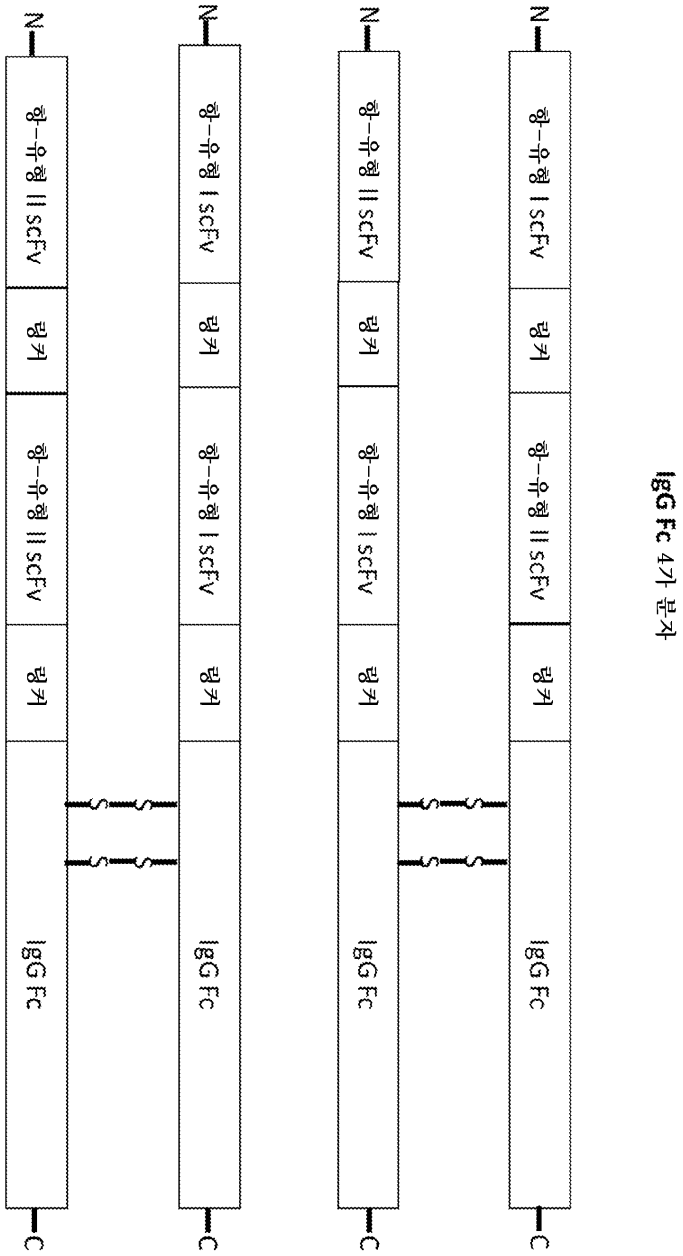

4000
3500
3000
2500
2000
상대적인 BMP 전사 활성
(임의 단위)
식염수
rhBMP9
ACVRL1.8-L-BMPR2.12-짧은-Fc

도면10a



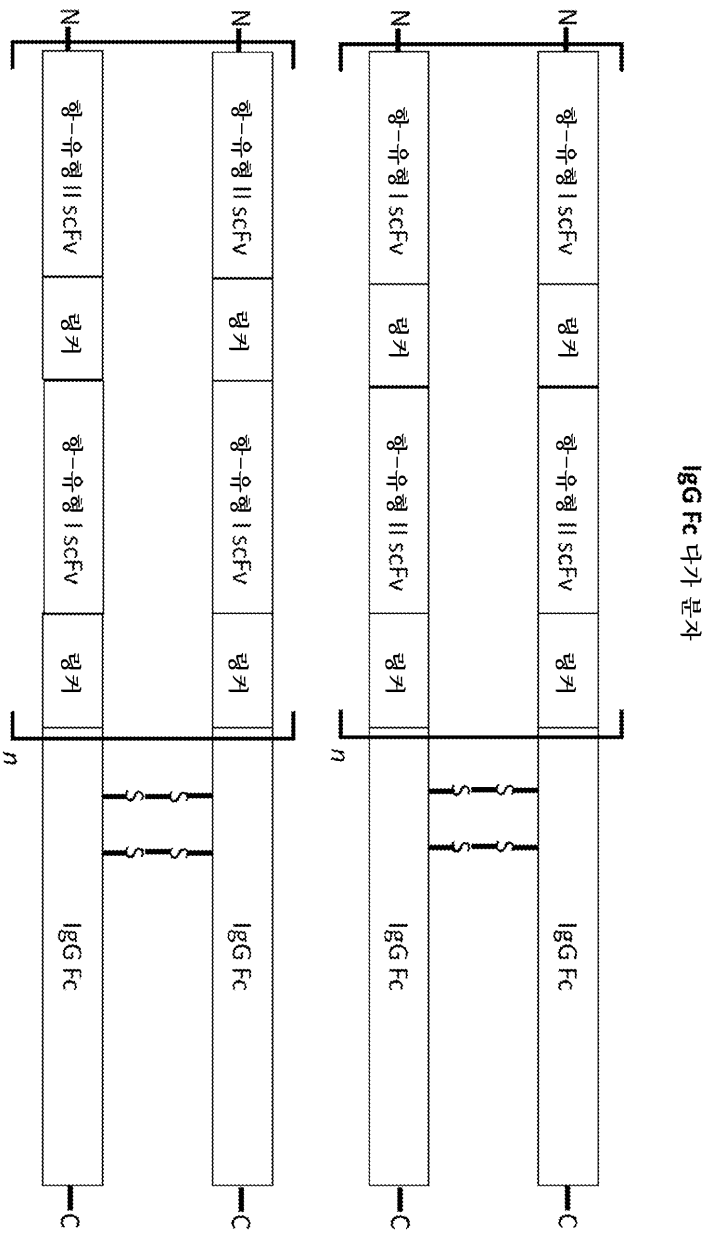
IgG Fc 4가 분자

도면10b

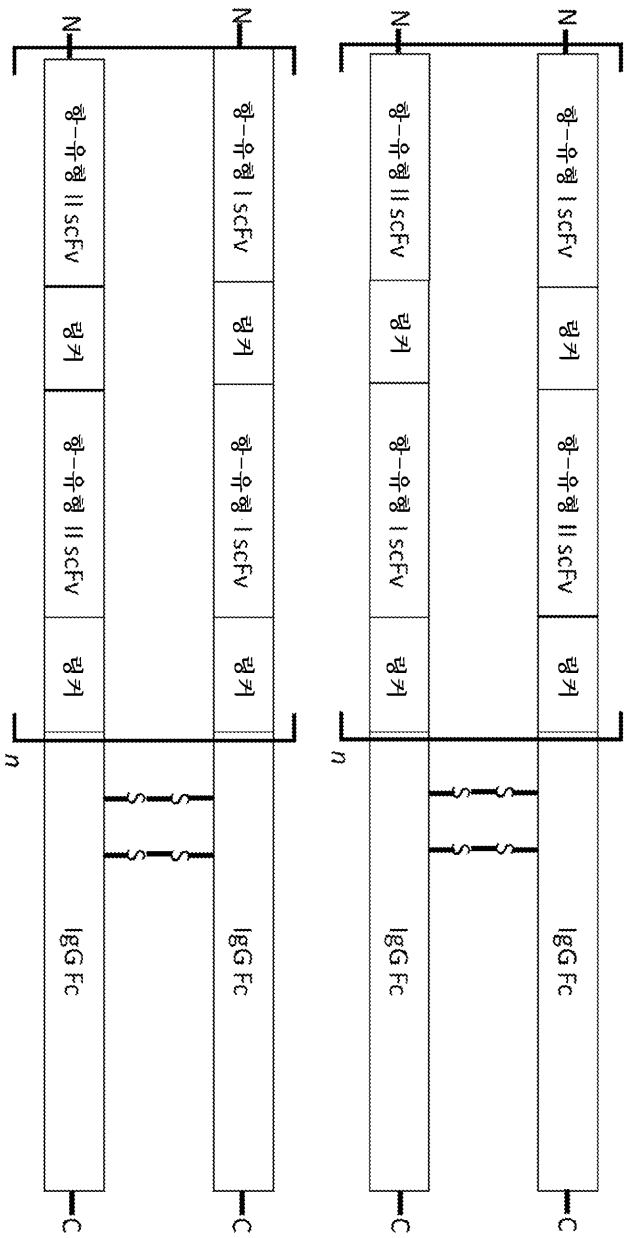


IgG Fc 4가 분자

도면10c

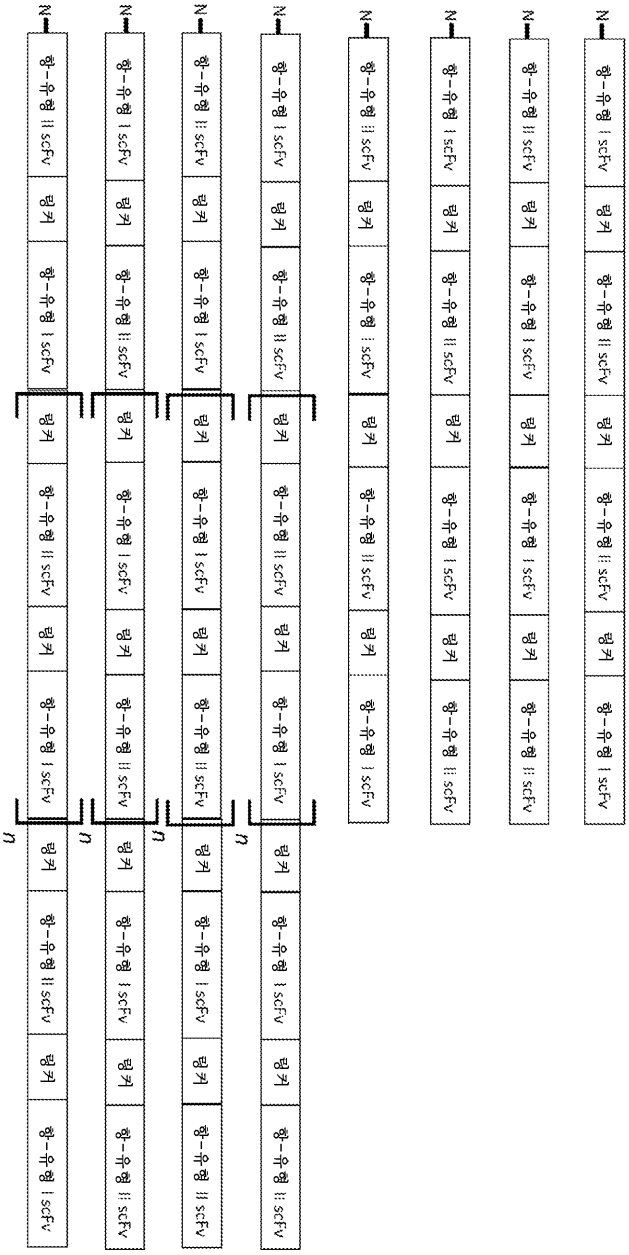


도면10d

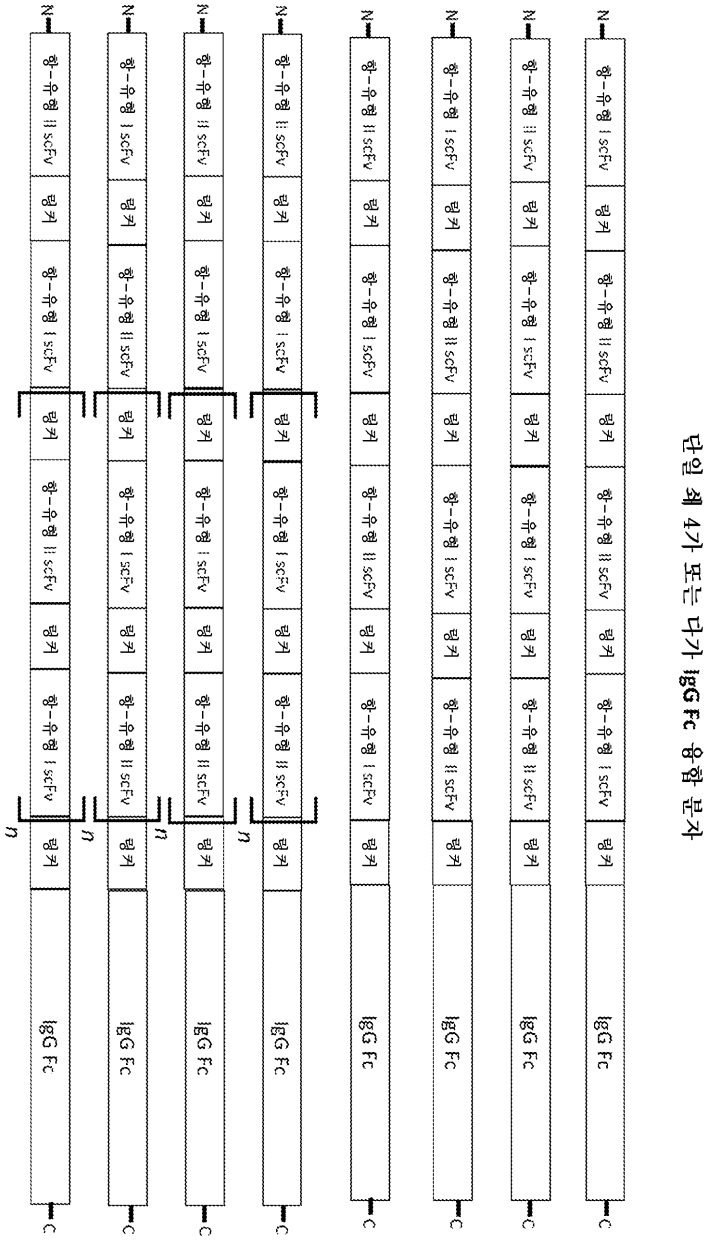


IgG Fc 4가 분자

도면10e



도면10f



단일 쇄 4가 또는 다가 IgG Fc 융합 분자

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.

<120> SELECTIVE MODULATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA SUPERFAMILY SIGNALING VIA MULTI-SPECIFIC ANTIBODIES

<130> 29618-0258WO1

<140> PCT/US2021/020291

<141> 2021-03-01

<150> 62/983,374

<151> 2020-02-28

<160> 613

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1

Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala

1 5

<210> 4

<211> 11

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6

Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7

Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9

Tyr Ser Tyr Thr Thr Ser Ser Thr Trp

1 5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Asp Ser Ile Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 12

Arg Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly Tyr

1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 15

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
1 5

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 16

Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 17

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 18

Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Ala Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met His Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 23

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 24

Arg Val Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 25

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 26

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp

1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

1 5 10

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 30

Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp

1 5

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 31

Asn Thr Asp Ile Gly Tyr Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 32

Leu Leu Ile Phe Glu Val Asp Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 33

Ser Ser Tyr Ser Thr Tyr Asn Ile Leu

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 34

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 35

Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala

1 5 10 15

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 36

Arg Asp Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 37

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 38

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 39

Gln Gln Tyr Ile Tyr Ser Pro Tyr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 40

Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 41
Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 42
Arg Asn Leu Gln Phe Phe Arg Pro
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 43
Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His

1 5

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 44
Leu Val Ile Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
1 5

<210> 46

<211 > 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 46

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 47

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 48

Arg Gln Val Gly Pro Val Leu Lys Ser Val Ser

1 5 10

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 49

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 51

Lys Ser Ala Ser Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 52

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Gln Gln His Phe Arg Trp Pro Trp

1 5

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 55

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 56

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 57

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 58

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 59

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 60

Arg Gly Gly Val Arg Phe Asp Leu

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 61

Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 62

Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 63

Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn Pro

1 5

<210> 64

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 64

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 65

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 66

<211> 24

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 66

Lys Ile Pro Trp Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Arg

1 5 10 15

Pro Gly His Ser Gly Met Asp Val

20

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 67

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 68

Leu Leu Ile Phe Asp Ser Ser Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 69

Gln Ser Tyr Asp Phe Arg Leu Ser Gly Ser Met
1 5 10

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 70

Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Pro Met Ser

1 5

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 71

Trp Val Ser Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 72

Arg Val Gly Val Thr Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 74

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 77

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala

1 5 10 15

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 78

Ala Lys Ser Ile Arg Thr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 79

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 80

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 81

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 82

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 83

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala

1 5 10 15

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 84

Arg Asp Leu Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln His

1 5 10

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 86

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 87

Asn Ser Arg Asp Asn Ser Gly Lys His Leu Trp

1 5 10

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 88

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 89

Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr
1 5 10

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 90

Arg Lys Ser Thr Gly Asp Tyr
1 5

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 91

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 92

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 92

Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 93

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Arg Met

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 94

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 95

Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 96

Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 97

Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser
1 5

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 98

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 99

Asn Ser Trp Asp Ser Ser Gly Asn His Val
1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 100

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 101

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 102

Arg Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 103

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 105

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 105

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Asp Ser Lys Ala Ser

1 5 10

<210> 106

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 106

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser

1 5 10

<210> 107

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 107

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr

20 25

<210> 108

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 108

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Thr

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 109

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 110

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Ser Lys Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 111

Asn Ser Trp Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val

1 5 10

<210> 112

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 112

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 113

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 113

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 114

Arg Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 115

Thr Leu His Ser Gly Ile Asn Val Ala Thr Tyr Arg Ile Tyr

1 5 10

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 116

Tyr Lys Ser Asp Leu Asp Lys His Gln Gly Ser

1 5 10

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 117

Leu Ile Trp His Asp Tyr Val Trp Tyr

1 5

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 118

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 119

Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr
1 5 10

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 120

Lys Gly Gly Trp Gly Ser Ser Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 121

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 122

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 123

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val

1 5 10

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 124

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 125

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 126

Thr Leu Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 127

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 128

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 129

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val

1 5 10

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 130

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr His Val His

1 5

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 131

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala

1 5 10 15

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 132

Arg Arg Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 133

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 134

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 135

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val

1 5 10

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 136

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser

1 5

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 137

Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 138

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 138

Ala Ser Leu Val Asp Tyr

1 5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 139

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 140

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 141

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro

1 5 10

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 142

Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 143

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 144

Arg Arg Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 145

<211> 905

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (738)..(738)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (849)..(849)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 145

cagctganta cngncgacga tgacaagctt tcctatgagc tgacacagcc accctcaatg 60

tccgtgtccc caggacagac agccagcatc acctgctctg gagataaatt gggagataaa 120

tatgcttcct ggtatcagca gaagccaggc cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat 180
agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc 240
actctgacca tcagcgggac ccaggctatg gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg 300
gacagcagca ctgcggtatt cggtggaggg accaagctca ccgtcctagg tgagggtaaa 360
tcttccggat ctggttccga atccaaagct agccaggtgc agctgcagga gtcgggccca 420
ggactggtga agccttcaca gaccctgtcc ctcacctgca ctgtctctgg tggctccatc 480
agcagtgatg attactactg gagttggatc cgccagaccc cagggaaggg cctggagtgg 540

attgggtaca tctattacag tgggatcacc tactacaacc cgtccctcaa gagtcgagtt 600
accatatcag tagacacgtc gaagaaccag ttctccctga agctgagctc tgtgactgcc 660
gcagacacgg ccgtgtatta ctgtgccaga gaggggtgta atgatggtgt atgctataat 720
ggggtctttg actactgngg ccagggcacc ctggtcaccg tctcctcagt cgacccattc 780
gtttctgaat atcaaggcca atcgtctgac ctgcctcaac ctcctgtcaa tgctggcggc 840
ggctctgang gaggcggttc cggtggtggc tctggttccg gtgattttga ttatgaaaag 900
atggc 905

<210> 146
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 146

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
130 135 140

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175

Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn
210 215 220

Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 147

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 147

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcgctg gaaccagcag tgacgttggt acttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc tactcatata caaccagcag cacttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggagagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaaagcaagg ctagccaggt gcagctgcag gagtcgggcc caggactgct gaagccttcg 420

cagaccctgt ccctcacctg cactgtctcc ggtgactcca tcggcagtgg tgattactac 480

tggagttgga tccgccagcc cccagggaag ggcctggaat ggattgggta cagctatcac 540

actgggagca ccgactacaa cccgtccctc aagagtcgag tttccatatc agtggacagg 600

tccaagaacc agttctccct taaactgagg tctgtgactg ccgcagacac ggccgtgtat 660

tactgtgcca gagattatta tggatatttg ggttactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctca 729

<210> 148

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 148

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Tyr Thr Thr Ser
85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Glu

100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr

145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

180 185 190

Arg Val Ser Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

195 200 205

Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 149

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 149

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcgaac gttcggccaa 300

gggaccaaag tggatatcaa agagggtaaa tcttccggat ctggttccga atccaaagct 360

agccaggtgc agctgcagga gtcgggccca ggactggtga agccttcaca gaccctgtcc 420

ctcacctgca ctgtctctgg tggctccatc agcagtgatg attactactg gagttggatc 480

cgccagaccc cagggaaggg cctggagtgg attgggtaca tctattacag tgggatcacc 540

tactacaacc cgtccctcaa gagtcgagtt accatatcag tagacacgtc gaagaaccag 600

ttctccctga agctgagctc tgtgactgcc gcagacacgg ccgtgtatta ctgtgccaga 660

gaggggtgta atgatggtgt atgctataat ggggtctttg actactgggg ccagggcacc 720

ctggtcaccg tctcctca 738

<210> 150

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 150

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr

130 135 140

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160
Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175
Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn
210 215 220
Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 151
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 151
ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tcggggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga ggtaatactg taaactggta tcaccaactc 120
ccaggatcgg cccccaaact cctcatctat ggtgatgatc tgcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ccggctccaa gtctggcacg tcagcctccc tggccatcag taggttccag 240
tctggggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccaagct caccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360
gactccaaag ctagcgaggt gcagctggtg gggtctgggg gaggcgtggt ccagcctggg 420
aggtccctga gactctcctg tgcagcctct ggattcacct tcagtaacta tgctatgcac 480

tgggtccgcc aggctccagg caaggggctg gagtgggtgg cagttatatc atatgatgga 540

agtaataaat actacgcaga ctccgtgaag ggccgattca ccatctccag agacaattcc 600

aagaacacgc tgtatctgca aatgaacagc ctgagagctg aggacacggc tgtgtattac 660

tgtgcgagag tccgctacta tggttcgggg agtcccattg ggtactgggg ccagggaacc 720

ctggtcaccg tctcctca 738

<210> 152

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 152

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr His Gln Leu Pro Gly Ser Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Arg Phe Gln
65 70 75 80

Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Asp Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile

165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val

210 215 220

Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 153

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 153

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataagt ctgtctcctg gtaccaacaa 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180

tctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcttaca caagcagcag ctccctttgg 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctcaccgtc ctaggagagg gtaaatcttc cggatctggt 360

tccgaaagca aggctagcca ggttcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct 420

gggtcctcgg tgaaggtctc ctgcaaggct tctggaggca ccttcagcag ctatgctatc 480

agctgggtgc gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc 540

cttggtatag caaactacgc acagaagttc cagggcagag tcaccatgac cgaggacaca 600

tctacagaca cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat 660

tactgtgcaa cagatctgtg gggagtggga gcagattggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctca 729

<210> 154

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 154

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg
165 170 175

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu

195 200 205

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

210 215 220

Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 155

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 155

ctgcctgtgc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccttc 60

tcctgcactg gaaccaacac tgacattggt tattataatt atgtctcctg gtaccaacaa 120

ctcccaggca aagcccccaa actcttgatt tttgaggtcg ataatcggcc ctcaggggtc 180

cctagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatt caacctataa tattttgctc 300

ttcggcggag ggaccaagct caccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagcgaggt gcagctgttg gagtctgagg ctgaggtgaa gaagcctggg 420

gcctcagtga aggtctcctg caaggcttct ggatacacct tcaccggcta ctatatgcac 480

tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gacggatcaa ccctaacagt 540

ggtggcacaa actatgcaca gaagtttcag ggcagggtca ccatgaccag ggacacgtcc 600

atcagcacag cctacatgga gctgagcagg ctgagatctg acgacacggc cgtgtattac 660

tgtgcgagag accccacgta ttacgatatt ttgactggtc cggagtactg gggccaggga 720

accgtcaccg tctcctca 738

<210> 156

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 156

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Asn Thr Asp Ile Gly Tyr Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Leu Ile Phe Glu Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ser Thr Tyr
85 90 95
Asn Ile Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu

100 105 110
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln
115 120 125
Leu Leu Glu Ser Glu Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile

165 170 175
Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190
Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205
Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220
Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 157

<211> 702

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 157

gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240

gaggattttg cagtgtatta ctgtcagcaa tatatttact caccgtacac ttttggccag 300

gggaccaaag tggatatcaa agagggtaaa tcttccggat ctggttccga atccaaagct 360

agcgaggtgc agctggtgca gtctggggct gaggtgaaga agcctggggc ctcagtgaag 420

gtctcctgca aggcctctgg atacaacttc gccggctact atgttcactg ggtgcgacag 480

gcccctggac aagggcttga gtggatggga tggatcaacc ctaacagtgg tggcacagac 540

tatgcacaga agtttcaggg cagggtcacc atgaccaggg acacgtccat cagcacagcc 600

tacatggacc tgagtaggct gagatctgac gacacggccg tctattactg tgcgaggaat 660

ctacagtttt ttcggccagg gaccctggtc accgtctcct ca 702

<210> 158

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 158

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Tyr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser

100 105 110

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln

145 150 155 160

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser

165 170 175

Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

180 185 190

Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Arg Leu Arg

195 200 205

Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gln Phe Phe

210 215 220

Arg Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

225 230

<210> 159

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 159

tcctatgagc tgactcagcc actctcagtg tcagtggccc tgggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa aatgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat agcgaccggc cctcagggac ctccgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcagtggt attcggcgga 300

gggaccaagc tcaccgtcct aggtgagggt aaatcttccg gatctggttc cgaatccaaa 360

gctagccagg tgcagctgca ggagtcgggc ccaggactgg tgaagccttc ggagaccctg 420

tccctcacct gcactgtctc tggtggctcc atcagcagta gtagttacta ctggggctgg 480

atccgccagc ccccagggaa ggggctggag tggattggga gtatctatta tagtgggagc 540

acctactaca acccgtccct caagagtcga gccaccatat ccgtagacac gtccaagaac 600

cagttctccc tgaagatgac ctcagtgacc gccgcagaca cggccatata ttactgtgcg 660

agacaggtgg gccctgtgtt aaagtcggta tctcagggca ccctggtcac cgtcacctca 720

<210> 160

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 160

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Thr Ser Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser

100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys

130 135 140

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp

145 150 155 160

Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr

165 170 175

Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ala Thr

180 185 190

Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Met Thr Ser

195 200 205

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Val Gly

210 215 220

Pro Val Leu Lys Ser Val Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser

225 230 235 240

<210> 161

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 161

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggtggt ctggttcagc cgggtggcag cctgcgtctg 60

agctgtgcgg cgagcggctt acctttagc agctatgcca tgagctgggt gcgtcaggca 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg attagcggca gcggcggcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt agccgtgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg tgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaaagcgcc 300

agcttctttg attattgggg ccagggcacc ctggttaccg ttagcagcgg tggaggcggt 360

tctggtggag gcggttcggg tgacggaagt tcagaaattg tgctgaccca gagcccgggc 420

acgctgtctc tgagcccggg tgaacgtgcg accctgagct gtcgtgcgag ccagagcgtg 480

agcagcagct atctggcctg gtatcagcag aaaccgggcc aggcaccgcg tctgctgatt 540

tatggcgcga gcagccgtgc gaccggcatt ccggatcgtt ttagcggcag cggtagcggc 600

accgatttta ccctgaccat tagccgtctg gaaccggaag attttgcggt gtattattgc 660

cagcagcatt tccgttggcc gtggaccttt ggccagggca ccaaagtgga aattaaa 717

<210> 162

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 162

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp
115 120 125

Gly Ser Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
130 135 140

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
145 150 155 160
Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe
210 215 220
Arg Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 163
<211> 726
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 163
tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagaa ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcgtgggatg acagcctgaa tggtgtggtt 300

ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360
gaatccaaag ctagccaggt gcagctgcag gagtcgggcc caggactggt gaagccttca 420
cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct ggtgcctcca tcagcagtgg tggttactac 480
tggagctgga tccgccagca cccagggaag ggcctggagt ggattgggta cagctattac 540
agtgggagca cctactacaa cccgtccctc aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg 600
tccaagaacc agttctccct gtacctgacc tctgtgaccg ctgcggacac ggccgtatat 660
cattgtgcga gaggggggt caggtttgac ctctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 164

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 164

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Tyr
195 200 205

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ala Arg
210 215 220

Gly Gly Val Arg Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 165

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 165

tcctatgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaaaaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac agcaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgactg tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg ttactcaaca gacagcagtg gtaatccagt gttcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtcct aggtgagggt aaatcttccg gatctggttc cgaatccaaa 360

gctagcgagg tgcagctgtt ggagtctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 420

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc 480

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca 540

tactacgcag actccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 600

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaaa 660

attccttggg gtgattacga tttttggagt ggttattata ccaggcccgg tcactccggt 720

atggacgtct ggggccaagg caccctggtc accgtctcct ca 762

<210> 166

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 166

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Val Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser
165 170 175

Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Pro Trp Gly
210 215 220

Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Arg Pro Gly His Ser Gly

225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 167

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 167

caggctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcgctg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccaacag 120

cttccaggaa cagcccccaa gctcctcatc tttgatagct ccaatcggcc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtccggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acttcaggct gagtggttct 300

atggtcttcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtg agggtaaatc ttccggatct 360

ggttccgaat ccaaagctag cgaggtgcag ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag ggcctatccc 480

atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggaat gggtctcatc cattacttct 540

agtggcagtt actacgcaga ctcagtgaag ggtcgattta ccatctccag agacaacgcc 600

aagagttcac tgtatctcca aatgaacagc ctgagagccg acgacacggc tgtctattac 660

tgtgcgagag tgggagttac tgactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 168

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 168

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Phe Asp Ser Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Phe Arg

85 90 95

Leu Ser Gly Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Pro

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val

210 215 220

Gly Val Thr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 169

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 169

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga actaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggccccc 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagcgaggt gcagctgttg gagtctgggg gaggcttggt acagcctggg 420

gggtccctga gactctcctg tgcagcctct ggattcacct ttagcagcta tgccatgagc 480

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtct cagctattag tggtagtggt 540

ggtagcacat actacgcaga ctccgtgaag ggccggttca ccatctccag agacaattcc 600

aagaacacgc tgtatctgca aatgaacagc ctgagagccg aggacacggc cgtatattac 660

tgtgcgaaaa gtatcagaac tgggagcggg tactttgact actggggcca gggcaccctg 720

gtcaccgtct cctca 735

<210> 170

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 170

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ala Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Glu
100 105 110
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile
165 170 175
Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser
210 215 220
Ile Arg Thr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 171

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 171

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct caccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagccaggt tcagctgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc 420

tcagtgaagg tttcctgcaa ggcatctgga tacaccttca ccagctacta tatgcactgg 480

gtgcgacagg cccctggaca agggcttgag tggatgggaa taatcaaccc tagtggtggt 540

agcacaagct acgcacagaa gttccagggc agagtcacca tgaccaggga cacgtccacg 600

agcacagtct acatggagct gagcagcctg agatctgagg acacggccgt gtattactgt 660

gcgagagatc tcctcctcta tggtcgcggg ggcggtttcc agcactgggg ccagggaacc 720

ctggtcaccg tctcctca 738

<210> 172

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 172

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
130 135 140
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
165 170 175

Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
180 185 190
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
195 200 205
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu
210 215 220
Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 173
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (587)..(587)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 173

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct taggacagac agtcaggatc 60

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagcccga 180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240

gatgaggctg actattactg taactcccgg gacaacagtg gtaagcatct ttgggtgttc 300

ggcggaggga ccaagctcac cgtcctaggt gagggtaaat cttccggatc tggttccgaa 360

tccaaagcta gcgaggtgca gctggtgcag tctgggggag gtgtggtacg gcctgggggg 420

tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttcacctttg atgattatgg catgagctgg 480

gtccgccaag ctccagggaa ggggctggag tgggtctctg gtattaattg gaatggtggt 540

agcacaggtt atgcagactc tgtgaagggc cgattcacca tctccanaga caacgccaag 600

aactccctgt atctgcaaat gaacagtctg agagccgagg acacggcctt gtattactgt 660

gcgaggaaat ctacaggtga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcttca 717

<210> 174

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 174

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Asn Ser Gly Lys His
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly
100 105 110
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn
165 170 175
Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Ser
210 215 220

Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 175
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 175

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240
cagtctgagg atgaggctga ttattactgt gcagcatggg atgacagcct gaatggtccg 300
agaatggtat tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag gtgagggtaa atcttccgga 360
tctggttccg aatccaaagc tagcgaggtg cagctggtgc agtctggggg aggcttggtc 420

aagcctggag ggtccctgag actctcctgt gcagcctctg gattcacctt cagtgactac 480

tacatgagct ggatccgcca ggctccaggg aaggggctgg agtgggtttc atacattagt 540

agtagtagta gttacacaaa ctacgcagac tctgtgaagg gccgattcac catctccaga 600

gacaacgcca agaactcact gtatctgcaa atgaacagcc tgagagccga ggacacggct 660

gtgtattact gtgcgagagt taactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaaggcacc 720

ctggtcaccg tctcttca 738

<210> 176

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 176

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Pro Arg Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
145 150 155 160
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 177
<211> 726
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 177
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcagaatc 60

acatgccaag gagacagcct cagaaaatat tatgcaagct ggtaccagca gaaggcagga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaacggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcctgg gacagcagtg gtaaccacgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctcaccgt cctaggtgag ggtaaatctt ccggatctgg ttccgaatcc 360
aaagctagcc aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcacagacc 420
ctgtccctca cctgcactgt ctctggtggc tccatcagca gtggtggtta ctactggagc 480

tggatccgcc agcacccagg gaagggcctg gagtggattg ggtacatcta ttacagtggg 540
agcacctact acaacccgtc cctcaagggt cgagttacca tatcagtaga cacgtctaag 600
aaccagttct ccctgaagct gagctctgtg actgccgcgg acacggccgt gtattactgt 660

gcgagagaag aagtgggaga ctggttcgac ccctggggcc aaggcaccct ggtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 178

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 178

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Trp Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175

Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly Arg Val

180 185 190

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
195 200 205
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu
210 215 220
Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 179
<211> 726
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide
<400> 179
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcagaatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaaaatat tatgcaagct ggtaccagca gaaggcagga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa agcaaacggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcctgg gacagcagtg gtaaccacgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctcaccgt cctaggtgag ggtaaatctt ccggatctgg ttccgaatcc 360
aaagctagcc aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcacagacc 420

ctgtccctca cctgcactgt ctctggtggc tccatcagca gtggtggtta ctactggagc 480
tggatccgcc agcacccagg gaagggcctg gagtggattg ggtacatcta ttacagtggg 540
agcacctact acaacccgtc cctcaagggt cgagttacca tatcagtaga cacgtctaag 600
aaccagttct ccctgaagct gagctctgtg actgccgcgg acacggccgt gtattactgt 660
gcgagagaag aagtgggaga ctggttcgac ccctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 720
tcctca 726
<210> 180
<211> 242
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 180

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Trp Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln

115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175

Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly Arg Val

180 185 190

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu

210 215 220

Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 181

<211> 726

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 181

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtgagggta aatcctccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagccaggt tcagctgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc 420

tcagtgaagg tctcctgcaa ggcttctgga tacaccttca ccggctacta catgcactgg 480

gtgcgacagg cccctggaca agggcttgag tggatgggat ggatcaaccc taacggtggt 540

ggcacaaagt atgcacagaa gtttcagggc agggtcacca tgaccaggga cacgtccatc 600

agcacagcct acatggagct gagcagtctg agatctgacg acacggccgt gtattactgt 660

gcgacgcttt ctgactatag cagtggcgga ccctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 182

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 182

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu

100 105 110
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
130 135 140
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn

165 170 175
Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
180 185 190
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
195 200 205
Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Leu Ser
210 215 220
Asp Tyr Ser Ser Gly Gly Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240
Ser Ser

<210> 183

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 183

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct caccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagcgaggt gcagctggtg cagtctggga ctgaggtgaa gaggcctggg 420

gcctcagtga aggtctcctg caaggcttct ggatacacct tcaccggcta ccatgtgcac 480

tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg ggtggatcaa ccctgacagt 540

ggtggcacaa actttgcaca gaagtttcag ggcagggtca ccatgaccag ggacacgtcc 600

atcagcacag cctacatgga acttaccagc ctgagatctg acgacacggc catttattac 660

tgtgcgagac gttcacttga ctactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcctca 717

<210> 184

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 184

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu

100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr His Val His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile

165 170 175

Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

180 185 190

Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

195 200 205

Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg

210 215 220

Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

225 230 235

<210> 185

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 185

tcctatgagc tgacacagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctgcctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240

tctgcggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagcgaggt gcagctggtg cagtctgggg gaggcttggt ccagcctggg 420

gggtccctta gactctcctg tgcagcctct ggattcactt tcagtaacgc ctggatgagc 480

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggttg gccgtattaa aagcaaaact 540

gatggtggga caacagacta cgctgcaccc gtgaaaggca gattcaccat ctcaagagat 600

gattcaaaaa acacgctgta tctgcaaatg aacagcctga aaaccgagga cacagccgtg 660

tattactgtg ctagcctggt tgactactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 720

<210> 186

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 186

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Ala Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu

100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile

165 170 175

Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Ser Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

225 230 235 240

<210> 187

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 187

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtccggtg 300

ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta ggtgagggta aatcttccgg atctggttcc 360

gaatccaaag ctagcgaggt gcagctggtg cagtctgggg ctgttgtgaa gaagcctggg 420

gcctcagtga aggtctcctg caaggcttct ggctacacct ttaccaagta tggtatcagc 480

tgggtgcgac aggcccctga acaagggctt gagtggatgg gatggatcag cgcttacaat 540

gttgacacaa agtatgcaca gaagttccag ggcagagtca ccatgaccac agacacatcc 600

acgagcacag cctacatgga actgaggagc cttagatctg acgacacggc cgtgtattac 660

tgtgcgagaa gagggcttga ctactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcctca 717

<210> 188

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 188

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Gly Ile Ser

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile

165 170 175

Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

180 185 190

Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

195 200 205

Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg

210 215 220

Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

225 230 235

<210> 189

<211> 538

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 189

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

1 5 10 15

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

20 25 30

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln

35 40 45

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg

50 55 60

Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

65 70 75 80

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly

100 105 110

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

130 135 140

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

145 150 155 160

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

180 185 190

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr

195 200 205

Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

275 280 285

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

290 295 300

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

305 310 315 320

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

325 330 335

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

340 345 350

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

355 360 365

Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile

370 375 380

Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln

385 390 395 400

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr

405 410 415

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp

420 425 430

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

450 455 460

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

465 470 475 480

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp

500 505 510

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

515 520 525

Gly Ser His His His His His His His His

530 535

<210> 190

<211> 546

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 190

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
1 5 10 15
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
20 25 30
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
35 40 45
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
50 55 60

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
65 70 75 80
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
100 105 110
Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala
115 120 125

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
130 135 140
Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
145 150 155 160
Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
195 200 205
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val
225 230 235 240
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly

245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
260 265 270
Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr
275 280 285
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
290 295 300
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
305 310 315 320

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
325 330 335
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
340 345 350
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
355 360 365
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
370 375 380

Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
385 390 395 400
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val
405 410 415
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
420 425 430
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile
435 440 445

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg
450 455 460
Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
465 470 475 480
Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
485 490 495

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
500 505 510

Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
515 520 525
Val Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His
530 535 540
His His
545

<210> 191
<211> 547
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 191

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
1 5 10 15

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
20 25 30
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln
35 40 45
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
50 55 60
Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
65 70 75 80

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly
100 105 110
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125
Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

130 135 140

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
180 185 190
Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr
195 200 205

Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Asp
275 280 285
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
290 295 300
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
305 310 315 320
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
325 330 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
340 345 350
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
355 360 365
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
370 375 380

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly
385 390 395 400

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
405 410 415
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
420 425 430
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
435 440 445
Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser
450 455 460

Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
465 470 475 480
Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
485 490 495
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp
500 505 510
Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
515 520 525

Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His
530 535 540
His His His
545

<210> 192
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 192
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

<210> 193

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 193

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

<210> 194

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 194

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 195

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 195

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

<210> 196

<211

> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 196

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

<210> 197

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 197

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Ser
225

<210> 198
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 198
Gly Gly His His His His His His His His Gly Gly
1 5 10

<210> 199
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 199
Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 200

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 200

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly His His His His His His His His

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 201

<211> 762

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 201

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser

20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro

35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110
Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125
Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
290 295 300
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
355 360 365
Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
370 375 380
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
385 390 395 400
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr
420 425 430
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
435 440 445
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
450 455 460
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
485 490 495
Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp
500 505 510
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly
515 520 525
Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
530 535 540

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
545 550 555 560
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
565 570 575
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

580 585 590

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
595 600 605

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
610 615 620

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
625 630 635 640

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
645 650 655

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
660 665 670

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
675 680 685

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
690 695 700

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
705 710 715 720

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
725 730 735

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
740 745 750

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser
755 760

<210> 202

<211> 774

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 202

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser

20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro

35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

290 295 300

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

355 360 365

Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu

370 375 380

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln

385 390 395 400

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser

405 410 415

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr

420 425 430

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

435 440 445

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

450 455 460

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

485 490 495

Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp

500 505 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly
515 520 525
Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly

530 535 540
Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
545 550 555 560
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
565 570 575
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
580 585 590
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

595 600 605
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
610 615 620
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
625 630 635 640
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
645 650 655
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

660 665 670
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn
675 680 685
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
690 695 700
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
705 710 715 720
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

725 730 735
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
740 745 750
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

755 760 765

Ser Leu Ser Pro Gly Ser

770

<210> 203

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 203

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
290 295 300
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
355 360 365
Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
370 375 380

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
385 390 395 400
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr

420 425 430

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

435 440 445

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

450 455 460

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

485 490 495

Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp

500 505 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly

515 520 525

Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

545 550 555 560

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

565 570 575

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

580 585 590

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

595 600 605

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

610 615 620

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

625 630 635 640

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

645 650 655

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

660 665 670

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
675 680 685

Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
690 695 700

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
705 710 715 720

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
725 730 735

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
740 745 750

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
755 760 765

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser
770 775 780

<210> 204

<211> 769

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 204

Gly Asp Glu Met Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
1 5 10 15

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
20 25 30

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser
245 250 255
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser
275 280 285

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
290 295 300
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser
305 310 315 320
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
325 330 335

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly
340 345 350

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
355 360 365
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser
370 375 380
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly
385 390 395 400
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu
405 410 415

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
420 425 430
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp
435 440 445
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile
450 455 460
Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
465 470 475 480

Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
485 490 495
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu
500 505 510
Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
515 520 525
Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Lys
530 535 540

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
545 550 555 560
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
565 570 575
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

580 585 590

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
595 600 605

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
610 615 620

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
625 630 635 640

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
645 650 655

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
660 665 670

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
675 680 685

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
690 695 700

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
705 710 715 720

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
725 730 735

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
740 745 750

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
755 760 765

Ser

<210> 205

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 205

Gly Asp Glu Met Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
1 5 10 15

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
20 25 30
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160
Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser

275 280 285

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

290 295 300

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser

305 310 315 320

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

325 330 335

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly

340 345 350

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala

355 360 365

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser

370 375 380

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly

385 390 395 400

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu

405 410 415

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val

420 425 430

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp

435 440 445

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile

450 455 460

Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

465 470 475 480

Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

485 490 495

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu
500 505 510
Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
515 520 525

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
530 535 540
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
545 550 555 560
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
565 570 575
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
580 585 590

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
595 600 605
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
610 615 620
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
625 630 635 640
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
645 650 655

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
660 665 670
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
675 680 685
Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
690 695 700
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
705 710 715 720

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
725 730 735
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

740 745 750

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

755 760 765

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser

770 775 780

<210>

206

<211> 788

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 206

Gly Asp Glu Met Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

1 5 10 15

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

20 25 30

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile

100 105 110

Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr

130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp

145 150 155 160

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser
245 250 255
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser
275 280 285
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
290 295 300

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser
305 310 315 320
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
325 330 335
Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly
340 345 350
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
355 360 365

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser
370 375 380
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly
385 390 395 400
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu

405 410 415

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val

420 425 430

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp

435 440 445

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile

450 455 460

Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

465 470 475 480

Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

485 490 495

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu

500 505 510

Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

515 520 525

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

530 535 540

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

545 550 555 560

Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

565 570 575

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

580 585 590

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

595 600 605

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

610 615 620

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

625 630 635 640

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

645 650 655

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
660 665 670
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
675 680 685

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
690 695 700
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
705 710 715 720
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
725 730 735
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
740 745 750

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
755 760 765
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
770 775 780
Ser Pro Gly Ser
785

<210> 207
<211> 1059
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 207
Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val

1 5 10 15
Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
20 25 30
Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
35 40 45
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

290 295 300

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

325 330 335
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
355 360 365
Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
370 375 380
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln

385 390 395 400
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr
420 425 430
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
435 440 445
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

450 455 460
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
485 490 495
Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp
500 505 510
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly His His His His

515 520 525
His His His His Gly Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
530 535 540
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

545 550 555 560

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

565 570 575

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

580 585 590

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

595 600 605

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

610 615 620

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

625 630 635 640

Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala

645 650 655

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

660 665 670

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

675 680 685

Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu

690 695 700

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro

705 710 715 720

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln

725 730 735

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr

740 745 750

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val

755 760 765

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly

770 775 780

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

785 790 795 800

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr

805 810 815

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

820 825 830

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

835 840 845

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

850 855 860

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

865 870 875 880

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

885 890 895

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

900 905 910

Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

915 920 925

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val

930 935 940

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val

945 950 955 960

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile

965 970 975

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg

980 985 990

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

995 1000 1005

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met

1010 1015 1020

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

1025 1030 1035

Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr

1040 1045 1050

Leu Val Thr Val Ser Ser

1055

<210> 208

<211> 1067

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 208

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
290 295 300
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
355 360 365
Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
370 375 380
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
385 390 395 400

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr

420 425 430

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

435 440 445

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

450 455 460

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

485 490 495

Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp

500 505 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

515 520 525

His His His His His His His His Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr

530 535 540

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

545 550 555 560

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

565 570 575

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

580 585 590

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

595 600 605

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

610 615 620

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg

625 630 635 640

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser

645 650 655

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

660 665 670

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
675 680 685

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
690 695 700

Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
705 710 715 720

Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
725 730 735

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
740 745 750

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn
755 760 765

Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
770 775 780

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
785 790 795 800

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp
805 810 815

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
820 825 830

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
835 840 845

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln
850 855 860

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
865 870 875 880

Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
885 890 895

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
900 905 910

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly

915 920 925

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

930 935 940

Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

945 950 955 960

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

965 970 975

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

980 985 990

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

995 1000 1005

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp

1010 1015 1020

Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser

1025 1030 1035

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val

1040 1045 1050

Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1055 1060 1065

<210> 209

<211> 1071

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 209

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser

20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro

35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
50 55 60
Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110
Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125
Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
275 280 285
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

290 295 300

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
355 360 365

Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
370 375 380

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
385 390 395 400

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr
420 425 430

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
435 440 445

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
450 455 460

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
485 490 495

Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp
500 505 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
515 520 525

Gly Gly His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Gly
530 535 540

Gly Ser Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
545 550 555 560
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
565 570 575
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
580 585 590

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
595 600 605
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
610 615 620
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
625 630 635 640
Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu
645 650 655

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln
660 665 670
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
675 680 685
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr
690 695 700
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
705 710 715 720

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
725 730 735
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
740 745 750
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
755 760 765
Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp
770 775 780

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

785 790 795 800

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly

805 810 815

Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser Ala Leu

820 825 830

Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile

835 840 845

Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser

850 855 860

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp

865 870 875 880

Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys

885 890 895

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp

900 905 910

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp

915 920 925

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser

930 935 940

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln

945 950 955 960

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys

965 970 975

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg

980 985 990

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile

995 1000 1005

Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

1010 1015 1020

Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

1025 1030 1035

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp

1040 1045 1050

Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

1055 1060 1065

Val Ser Ser

1070

<210> 210

<211> 1050

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 210

Gly Asp Glu Met Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser

20 25 30

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro

35 40 45

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

50 55 60

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

275 280 285

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

290 295 300

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

305 310 315 320

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

340 345 350

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

355 360 365

Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Glu

370 375 380

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln

385 390 395 400

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
405 410 415
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr
420 425 430
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
435 440 445
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

450 455 460
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
465 470 475 480
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
485 490 495
Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr Trp
500 505 510
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly His His His His

515 520 525
His His His His Gly Gly Gly Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
530 535 540
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
545 550 555 560
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
565 570 575
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

580 585 590
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
595 600 605
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
610 615 620
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
625 630 635 640
Asp Ile Lys Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala

645 650 655

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

660 665 670

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

675 680 685

Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu

690 695 700

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro

705 710 715 720

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln

725 730 735

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr

740 745 750

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val

755 760 765

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly

770 775 780

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly

785 790 795 800

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser

805 810 815

Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr

820 825 830

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His

835 840 845

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro

850 855 860

Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala

865 870 875 880

Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

885 890 895

Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly

900 905 910

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser

915 920 925

Glu Ser Lys Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

930 935 940

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

945 950 955 960

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

965 970 975

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn

980 985 990

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser

995 1000 1005

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

1010 1015 1020

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala

1025 1030 1035

Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1040 1045 1050

<210> 211

<211> 894

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (861)..(861)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (872)..(872)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 211

gacgacgatg acaagcttca ggctgtgctc actcagccgt cttccctctc tgcatctcct 60

ggagcttcag ccagtctcac ctgcacctta cacagtggca tcaatgttgc tacctacagg 120

atatactggt accagcagaa gccagggagt cctccccagt atctgctgac ttataagtca 180

gacttagata aacatcaggg gtctggagtc cccagtcgct tctctggatc caaagatgcg 240

tcggccaatg caggcatatt gctcatttct ggactccagt ctgacgacga gggtgactat 300

tattgtttaa tctggcacga ctacgtctgg tacttcggcg gtgggaccaa ggtcaccgtc 360

ctaggtgagg gtaaatcgtc cggatctggt tccgaatcca aagctagcga ggtgcagctg 420

ttggagtctg ggggaggctt ggtacagcct ggcaggtccc tgagactctc ctgtgcagcc 480

tctggattca cctttgatga ttatgccatg cactgggtcc ggcaagctcc agggaagggc 540

ctggagtggg tctcaggtat tagttggaat agtggtagca taggctatgc ggactctgtg 600

aagggccgat tcaccatctc cagagacaac gccaagaact ccctgtatct gcaaatgaac 660

agtctgagag ctgaggacac ggctctgtat tattgtgcaa aaggcgggtg gggcagctcg 720

acccactact actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 780

gtcgacccat tcgtttctga atatcaaggc caatcgtctg acctgcctca acctcctgtc 840

aatgctggcg gcggctctga nggaggcggg tnccggtggt ggctctggtt ccgg 894

<210> 212

<211> 298

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (287)..(287)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (291)..(291)

<223> Any amino acid

<400> 212

Asp Asp Asp Asp Lys Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ala Ser Pro Gly Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu His Ser

20 25 30

Gly Ile Asn Val Ala Thr Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
35 40 45
Gly Ser Pro Pro Gln Tyr Leu Leu Thr Tyr Lys Ser Asp Leu Asp Lys
50 55 60
His Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala
65 70 75 80
Ser Ala Asn Ala Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Asp Asp
85 90 95

Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Leu Ile Trp His Asp Tyr Val Trp Tyr Phe
100 105 110
Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ala Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly
180 185 190
Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205
Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Trp Gly Ser Ser
225 230 235 240
Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255
Thr Val Ser Ser Val Asp Pro Phe Val Ser Glu Tyr Gln Gly Gln Ser
260 265 270

Ser Asp Leu Pro Gln Pro Pro Val Asn Ala Gly Gly Gly Ser Xaa Gly
275 280 285

Gly Gly Xaa Arg Trp Trp Leu Trp Phe Arg
290 295

<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 213
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val
1 5 10

<210> 214
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 214
Ile Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 215
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 216

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 216

Asp Phe Asp Tyr

1

<210> 217

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 217

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 218

Gly Asn Ile Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 219

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val

1 5 10

<210> 220

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 220

Asn Ala Trp Met Asn

1 5

<210> 221

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 221

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 222

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 222

Ala Val Ala Ala Gly Gly Met Phe Trp Gly Leu Asp Gln

1 5 10

<210> 223

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 223

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val His

1 5 10

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 224

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 225

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Asp His Val Val

1 5 10

<210> 226

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 226

Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 227

Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg Lys Gly

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 228

Asp Phe Gly Val Ala Gly Trp Phe Gly Gln Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 229

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 230

Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 231

Ser Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Asn Leu Val

1 5 10

<210> 232

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 232

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 233

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 233

Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asn Tyr Val Asp Ser Met Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 234

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 234

Glu Phe Asp Tyr

1

<210> 235

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 235

Gly Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 236

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 236

Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asn Tyr Val Asp Ser Met Arg

1 5 10 15

<210> 237

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 237

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 238

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 238

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 239

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 240

Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 241

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 242

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 242

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 243

Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 244

Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 245

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 245

Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 246

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 247

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 247

Asp Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu Tyr

1 5 10

<210> 248

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 248

Ala Arg Asp Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu

1 5 10

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 249

Ala Arg Asp Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 250

Thr Gly Thr Asn Thr Asp Ile Gly Tyr Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 251

Ile Gly Tyr Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 252

Asn Thr Asp Ile Gly Tyr Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 253

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 253

Glu Val Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 254

Leu Leu Ile Phe Glu Val Asp Asn Arg Pro
1 5 10

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 255

Ser Ser Tyr Ser Thr Tyr Asn Ile Leu Leu
1 5 10

<210> 256

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 256

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Glu Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Thr Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Pro Glu Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 257

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 257

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Asn Thr Asp Ile Gly Tyr Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Phe Glu Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ser Thr Tyr

85 90 95

Asn Ile Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 258

Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr

1 5

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 259

Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr Tyr Val His

1 5 10

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 260

Gly Tyr Tyr Val His
1 5

<210> 261

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 261

Ala Gly Tyr Tyr Val His
1 5

<210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 262

Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 263

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp
1 5 10

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 264

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 265

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp

1 5 10

<210> 266

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 266

Asn Leu Gln Phe

1

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 267

Ala Arg Asn Leu Gln

1 5

<210> 268

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 268

Ala Arg Asn Leu Gln Phe

1 5

<210> 269

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 269

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 270

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 270

Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr

1 5

<210> 271

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 271

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 272

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 273

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala

1 5 10

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 274

Gln Gln Tyr Ile Tyr Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 275

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 275

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gln Phe Phe Arg Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 276

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 276

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Tyr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 277

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 278

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 279

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 280

Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 281

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 282

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 282

Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 283

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 284

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 284

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 285

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 286

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 287

Gln Val Gly Pro Val Leu Lys Ser

1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 288

Ala Arg Gln Val Gly Pro Val Leu Lys

1 5

<210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 289

Ala Arg Gln Val Gly Pro Val Leu Lys Ser

1 5 10

<210> 290

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 290

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His

1 5 10

<210> 291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 291

Ser Lys Asn Val His Trp Tyr

1 5

<210> 292

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 292

Asn Ile Gly Ser Lys Asn

1 5

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 293

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 294

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 294

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro

1 5 10

<210> 295

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 295

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val Val

1 5 10

<210> 296

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 296

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Met Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gln Val Gly Pro Val Leu Lys Ser Val Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Thr Ser
115

<210> 297
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 297
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Thr Ser Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 298

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 299

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 300

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 300

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 301

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 301

Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 302

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 302

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 303

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 303

Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 304

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 305

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 305

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 306

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 306

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 307

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 307

Ser Ala Ser Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 308

Ala Lys Ser Ala Ser Phe Phe Asp

1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 309

Ala Lys Ser Ala Ser Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 310

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 311

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 311

Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr

1 5

<210> 312

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 312

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 313

Gln Gln His Phe Arg Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 314

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 314

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 315

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 315

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Arg Trp Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 316

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr
1 5

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 317

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 318

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 319

Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 320

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr

1 5 10

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 321

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr
1 5

<210> 322

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 322

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 323

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 324

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 324

Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 325

Gly Gly Val Arg Phe Asp Leu

1 5

<210> 326

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 326

Ala Arg Gly Gly Val Arg Phe Asp

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 327

Ala Arg Gly Gly Val Arg Phe Asp Leu

1 5

<210> 328

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 328

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 329

Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr

1 5

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 330

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 331

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 331

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 332

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 332

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro

1 5 10

<210> 333

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 333

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val

1 5 10

<210> 334

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 334

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Tyr Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Val Arg Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 335

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 335

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 336

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 336

Ile Pro Trp Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Arg Pro

1 5 10 15

Gly His Ser Gly Met Asp Val

20

<210> 337

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 337

Ala Lys Ile Pro Trp Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr

1 5 10 15

Arg Pro Gly His Ser Gly Met Asp

20

<210> 338

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 338

Ala Lys Ile Pro Trp Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr

1 5 10 15

Arg Pro Gly His Ser Gly Met Asp Val

20 25

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 339

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 340

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 340

Lys Lys Tyr Ala Tyr Trp Tyr

1 5

<210> 341

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 341

Ala Leu Pro Lys Lys Tyr

1 5

<210> 342

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 342

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 343

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 343

Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Arg Pro
1 5 10

<210> 344

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 344

Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn Pro Val
1 5 10

<210> 345

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 345

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ile Pro Trp Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr

100 105 110

Arg Pro Gly His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 346

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 346

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Val Ser Gly Ala Gln Val Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn Pro

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 347

Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr

1 5

<210> 348

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 348

Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Pro Met Ser

1 5 10

<210> 349

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 349

Ala Tyr Pro Met Ser

1 5

<210> 350

<211> 6

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 350

Arg Ala Tyr Pro Met Ser

1 5

<210> 351

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 351

Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Pro

1 5

<210> 352

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 352

Thr Ser Ser Gly

1

<210> 353

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 353

Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr

1 5

<210> 354

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 354

Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 355

Trp Val Ser Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr

1 5 10

<210> 356

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 356

Ile Thr Ser Ser Gly Ser

1 5

<210> 357

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 357

Val Gly Val Thr Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 358

Ala Arg Val Gly Val Thr Asp Phe Asp

1 5

<210> 359

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 359

Ala Arg Val Gly Val Thr Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 360

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 360

Ala Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 361

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 361

Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr

1 5 10

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 362

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5

<210> 363

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 363

Asp Ser Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 364

Leu Leu Ile Phe Asp Ser Ser Asn Arg Pro
1 5 10

<210> 365

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 365

Gln Ser Tyr Asp Phe Arg Leu Ser Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 366

<211> 115

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 366

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Val Gly Val Thr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 367

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 367

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Phe Asp Ser Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Phe Arg

85 90 95

Leu Ser Gly Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 368

Ser Ile Arg Thr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 369

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 369

Ala Lys Ser Ile Arg Thr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp

1 5 10

<210> 370

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 370

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 371

Ile Gly Thr Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 372

Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr

1 5

<210> 373

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 373

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 374

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro

1 5 10

<210> 375

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 375

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 376

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 376

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Ile Arg Thr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 377
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 377
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ala Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
<210> 378

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 378

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 379

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 380

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 381

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 381

Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 382

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 382

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 383

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 383

Asn Pro Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 384

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 384

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

1 5 10

<210> 385

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 385

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

1 5 10

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 386

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 387

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 387

Asp Leu Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln His

1 5 10

<210> 388

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 388

Ala Arg Asp Leu Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln

1 5 10

<210> 389

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 389

Ala Arg Asp Leu Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln His

1 5 10 15

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 390

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5

<210> 391

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 391

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 392

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 392

Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

35 40 45

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

50 55 60

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Leu Leu Leu Tyr Gly Arg Gly Gly Gly Phe Gln His Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 393

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 393

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 394
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 394
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
1 5
<210> 395
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 395
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
1 5 10
<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><
223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 396
Asp Tyr Gly Met Ser
1 5
<210> 397
<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 397

Asp Asp Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 398

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 398

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly

1 5

<210> 399

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 399

Asn Trp Asn Gly Gly Ser

1 5

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 400

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 401

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 401

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 402

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 402

Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 403

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 403

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 404

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 404

Lys Ser Thr Gly Asp Tyr
1 5

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 405

Ala Arg Lys Ser Thr Gly Asp
1 5

<210

> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 406

Ala Arg Lys Ser Thr Gly Asp Tyr
1 5

<210> 407

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 407

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 408

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 408

Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr

1 5

<210> 409

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 409

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 410

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 411

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro

1 5 10

<210> 412

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 412

Asn Ser Arg Asp Asn Ser Gly Lys His Leu Trp Val

1 5 10

<210> 413

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 413

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Ser Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 414

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 414

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Asn Ser Gly Lys His
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 415

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 415

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 416

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 417

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 417

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 418

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 418

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 419

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 419

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 420

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 420

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 421

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 421

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 422

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 422

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 423

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 423

Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn
1 5 10

<210> 424

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 424

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 425

Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><
223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 426

Ala Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10

<210> 427

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 427

Ala Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 428

Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro

1 5 10

<210> 429

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 429

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Arg Met Val

1 5 10

<210> 430

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 430

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 431
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 431
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Arg Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

100 105 110

Leu Gly

<210> 432

<211> 9

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 432

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr

1 5

<210> 433

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 433

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr

1 5 10

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 434

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 435

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 435

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 436

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 436

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 437

Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5

<210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 438

Ala Arg Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp

1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 439

Ala Arg Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 440

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 440

Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr

1 5

<210> 441

<211>

6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 441

Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr

1 5

<210> 442

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 442

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 443

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 443

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Lys Arg Pro

1 5 10

<210> 444

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 444

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Glu Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 445
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 445
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala

20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Trp Asp Ser Ser Gly Asn His

85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 446
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 446

Asn Pro Asn Gly Gly Gly

1 5

<210> 447

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 447

Trp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys

1 5 10

<210> 448

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 448

Trp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 449

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 449

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys

1 5 10

<210> 450

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 450

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 451

Leu Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Gly Pro

1 5

<210> 452

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 452

Ala Thr Leu Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 453

Ala Thr Leu Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Gly Arg

1 5 10

<210> 454

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 454

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 455

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 455

Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

35 40 45

Trp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

50 55 60

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Leu Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Gly Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 456

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 456

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 457

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 457

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr His Val His

1 5 10

<210> 458

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 458

Gly Tyr His Val His

1 5

<210> 459

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 459

Thr Gly Tyr His Val His

1 5

<210> 460

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 460

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr His

1 5

<210> 461

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 461

Asn Pro Asp Ser Gly Gly

1 5

<210> 462

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 462

Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 463

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 463

Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 464

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 464

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 465

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 465

Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 466

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 466

Arg Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 467

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 467

Ala Arg Arg Ser Leu Asp

1 5

<210> 468

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 468

Ala Arg Arg Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 469

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 469

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

His Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 470

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 470

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 471

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 471

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

1 5

<210> 472

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 472

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser

1 5 10

<210> 473

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 473

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 474

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 474

Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 475

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 476

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 476

Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr
1 5

<210> 477

<211> 12

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 477

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp

1 5 10

<210> 478

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 478

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 479

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 479

Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp

1 5 10 15

<210> 480

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 480

Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 481

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 481

Leu Val Asp Tyr

1

<210> 482

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 482

Ala Ser Leu Val Asp

1 5

<210> 483

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 483

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 484

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 484

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Ala Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 485

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 485

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

1 5

<210> 486

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 486

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 487

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 487

Lys Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 488

Thr Lys Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 489

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 489

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Gly

1 5

<210> 490

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 490

Ser Ala Tyr Asn Val Asp

1 5

<210> 491

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 491

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys

1 5 10

<210> 492

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 492

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 493

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 493

Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys

1 5 10

<210> 494

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 494

Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr

1 5

<210> 495

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 495

Arg Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 496

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 496

Ala Arg Arg Gly Leu Asp

1 5

<210> 497

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 497

Ala Arg Arg Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 498

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 499

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 499

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Val Asp Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 500

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 500

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 501

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 501

Gly Lys Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 502

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 502

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Ser Lys Arg Pro

1 5 10

<210> 503

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 503

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 504

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 504

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 505

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 505

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 506

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 506

Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 507

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 508

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 508

Ile Pro Ile Leu Gly Ile

1 5

<210> 509

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 509

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn

1 5 10

<210> 510

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 510

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 511

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 511

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn

1 5 10

<210> 512

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 512

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 513

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 513

Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp

1 5

<210> 514

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 514

Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala

1 5

<210> 515

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 515

Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp

1 5 10

<210> 516

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 516

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser

1 5 10

<210> 517

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 517

Val Gly Gly Tyr Lys Ser Val Ser Trp Tyr

1 5 10

<210> 518

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 518

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Ser

1 5

<210> 519

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 519

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 520

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 520

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro

1 5 10

<210> 521

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 521

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Leu Trp Val

1 5 10

<210> 522

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 522

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Gly Ser Ser

1 5 10 15

<210> 523

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 523

Glu Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 524

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 524

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Ser Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 525

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 525

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 526

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 526

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 527

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 527

Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 528

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 528

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 529

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 529

Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 530

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 530

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

1 5 10

<210> 531

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 531

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 532

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 532

Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

1 5 10

<210> 533

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 533

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 534

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 534

Gly Gly Trp Gly Ser Ser Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 535

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 535

Ala Lys Gly Gly Trp Gly Ser Ser Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

<210> 536

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 536

Ala Lys Gly Gly Trp Gly Ser Ser Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 537

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 537

Asn Val Ala Thr Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr

1 5 10

<210> 538

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 538

Ser Gly Ile Asn Val Ala Thr Tyr Arg

1 5

<210> 539

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 539

Tyr Leu Leu Thr Tyr Lys Ser Asp Leu Asp Lys His Gln Gly

1 5 10

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 540

Tyr Lys Ser Asp Leu Asp

1 5

<210> 541

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 541

Leu Ile Trp His Asp Tyr Val Trp
1 5

<210> 542

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (151)..(151)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (155)..(155)

<223> Any amino acid

<400> 542

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Gly Trp Gly Ser Ser Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Val Asp Pro Phe
115 120 125
Val Ser Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp Leu Pro Gln Pro Pro Val
130 135 140
Asn Ala Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Xaa Arg Trp Trp Leu Trp
145 150 155 160

Phe Arg

<210> 543
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 543
Asp Asp Asp Asp Lys Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ala Ser Pro Gly Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu His Ser
20 25 30
Gly Ile Asn Val Ala Thr Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
35 40 45

Gly Ser Pro Pro Gln Tyr Leu Leu Thr Tyr Lys Ser Asp Leu Asp Lys
50 55 60
His Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala
65 70 75 80
Ser Ala Asn Ala Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Asp Asp
85 90 95
Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Leu Ile Trp His Asp Tyr Val Trp Tyr Phe

100 105 110

Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
115 120

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 544
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr
1 5

<210> 545
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 545
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 546
Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 547
<211> 8
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 547

Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 548

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 548

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asp Tyr Tyr

1 5 10

<210> 549

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 549

Tyr Tyr Ser Gly Ile

1 5

<210> 550

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 550

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr

1 5

<210> 551

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 551

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 552

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 552

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr
1 5 10

<210> 553

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 553

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr
1 5

<210> 554

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 554

Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 555

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 555

Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp

1 5 10 15

<210> 556

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 556

Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 557

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 557

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 558

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 558

Asp Lys Tyr Ala Ser Trp Tyr

1 5

<210> 559

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 559

Lys Leu Gly Asp Lys Tyr

1 5

<210> 560

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 560

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 561

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 561

Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro

1 5 10

<210> 562

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 562

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Cys Asn Asp Gly Val Cys Tyr Asn Gly Val Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 563

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 563

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 564

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 564

Gly Asp Ser Ile Gly Ser Gly Asp Tyr

1 5

<210> 565

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 565

Gly Asp Ser Ile Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 566

Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 567

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 567

Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 568

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 568

Gly Asp Ser Ile Gly Ser Gly Asp Tyr Tyr

1 5 10

<210> 569

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 569

Tyr His Thr Gly Ser

1 5

<210> 570

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 570

Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp

1 5

<210> 571

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 571

Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 572

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 572

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 573

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 573

Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr

1 5

<210> 574

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 574

Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly Tyr

1 5

<210> 575

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 575

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly

1 5

<210> 576

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 576

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly Tyr

1 5 10

<210> 577

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 577

Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 578

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 578

Val Gly Thr Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr
1 5 10

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 579

Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 580

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 580

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 581

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 581

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro
1 5 10

<210> 582

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 582

Tyr Ser Tyr Thr Thr Ser Ser Thr Trp Val
1 5 10

<210> 583

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 583

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ser Tyr His Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Ser Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Tyr Leu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 584
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 584
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Tyr Thr Thr Ser
85 90 95
Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 585
<211> 11
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 585

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 586

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 586

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5

<210> 587

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 587

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 588

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 588

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 589

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 589

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
1 5 10

<210> 590

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 590

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 591

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 591

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 592
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 592
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 593
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 593
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met His
1 5 10
<210> 594
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><
223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 594
Asn Tyr Ala Met His
1 5

<210> 595

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 595

Ser Asn Tyr Ala Met His

1 5

<210> 596

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 596

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 597

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 597

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 598

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 598

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr

1 5 10

<210> 599

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 599

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 600

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 600

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr

1 5 10

<210> 601

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 601

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 602

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 602

Val Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly Tyr

1 5 10

<210> 603

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 603

Ala Arg Val Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly

1 5 10

<210> 604

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 604

Ala Arg Val Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Ile Gly Tyr

1 5 10

<210> 605

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 605

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 606

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 606

Ile Gly Gly Asn Thr Val Asn Trp Tyr

1 5

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 607

Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 608

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 608

Gly Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 609

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 609

Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Asp Leu Arg Pro

1 5 10

<210> 610

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 610

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Ala Tyr Val

1 5 10

<210> 611

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 611

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Leu Trp Gly Val Gly Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 612

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 612

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr His Gln Leu Pro Gly Ser Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Arg Phe Gln

65 70 75 80

Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 613

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 613

His His His His His His

1 5